Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Cabotegravir (Vocabria)

ViiV Healthcare GmbH

Modul 4 A

Langwirksame antiretrovirale Kombinationstherapie von Erwachsenen, die mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) infiziert sind

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 12.04.2021

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis 7
Abbildungsverzeichnis 21
Abkürzungsverzeichnis 23
4 Modul 4 – allgemeine Informationen 25
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 26
4.2 Methodik 49
4.2.1 Fragestellung 49
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 54
4.2.3 Informationsbeschaffung 59
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 59
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 59
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 60
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA 62
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien 63
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 63
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 64
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 64
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 65
4.2.5.3 Meta-Analysen 70
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 71
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 72
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 74
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 77
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 77
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 77
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 77
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 79
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 82
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA 83
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 84
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 85
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 85
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 89
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 90
4.3.1.3.1 Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 96 – RCT 92
4.3.1.3.2 Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 96 – RCT 98

4.3.1.3.3 Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 96 – RCT ... 100
4.3.1.3.4 Veränderung des HAT-QoL-Score gegenüber Baseline zu Woche 96 – RCT ... 102
4.3.1.3.5 Veränderung des HIVTSQ-Score gegenüber Baseline zu Woche 96 – RCT ... 102
4.3.1.3.6 Mortalität bis Woche 96 – RCT ... 103
4.3.1.3.7 Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 – RCT ... 105
4.3.1.3.8 Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 96 – RCT ... 107
4.3.1.3.9 Unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 96 – RCT ... 117
4.3.1.3.10 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 – RCT ... 119
4.3.1.3.11 Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Therapieabbruch geführt hatten – RCT ... 122
4.3.1.3.12 Inzidenz von CDC Klasse 3 Ereignissen bis Woche 96 – RCT ... 124
4.3.1.3.13 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Injektionsstelle bis Woche 96 – RCT ... 126
4.3.1.3.14 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatotoxizität bis Woche 96 – RCT ... 128
4.3.1.3.15 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 96 – RCT ... 130
4.3.1.3.16 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag bis Woche 96 – RCT ... 132
4.3.1.3.17 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Verlängerung bis Woche 96 – RCT ... 134
4.3.1.3.18 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropsychiatrische Ereignisse bis Woche 96 – RCT ... 136
4.3.1.3.19 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krämpfe bis Woche 96 – RCT ... 138
4.3.1.3.20 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gewichtszunahme bis Woche 96 – RCT ... 140
4.3.1.3.21 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Rhabdomyolyse bis Woche 96 – RCT ... 142
4.3.1.3.22 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Pankreatitis bis Woche 96 – RCT ... 144
4.3.1.3.23 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ereignisse, die den Kreatinin-Spiegel beeinflussen, bis Woche 96 – RCT ... 146
4.3.1.3.24 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ereignisse bzgl. der Sicherheit bei Schwangerschaft bis Woche 96 – RCT ... 148
4.3.1.3.25 Subgruppenanalysen – RCT ... 150
4.3.1.3.25.1 Subgruppenanalysen: Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 96 – RCT ... 157
4.3.1.3.25.2 Subgruppenanalysen: Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 96 – RCT ... 157
4.3.1.3.25.3 Subgruppenanalysen: Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 96 – RCT ... 158
4.3.1.3.25.4 Subgruppenanalysen: Veränderung des HAT-QoL-Score gegenüber Baseline zu Woche 96 – RCT ... 159

4.3.1.3.25.5 Subgruppenanalysen: Veränderung des HIVTSQ-Score gegenüber Baseline zu Woche 96 – RCT 159
4.3.1.3.25.6 Subgruppenanalysen: Mortalität bis Woche 96 – RCT 159
4.3.1.3.25.7 Subgruppenanalysen: Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 – RCT 159
4.3.1.3.25.8 Subgruppenanalysen: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 96 – RCT 160
4.3.1.3.25.9 Subgruppenanalysen: Unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 96 – RCT 167
4.3.1.3.25.10 Subgruppenanalysen: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 – RCT 168
4.3.1.3.25.11 Subgruppenanalysen: Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Therapieabbruch geführt hatten – RCT 169
4.3.1.3.25.12 Subgruppenanalysen: Inzidenz von CDC Klasse 3 Ereignissen bis Woche 96 – RCT 169
4.3.1.3.25.13 Subgruppenanalysen: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Injektionsstelle bis Woche 96 – RCT 169
4.3.1.3.25.14 Subgruppenanalysen: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatotxizität bis Woche 96 – RCT 169
4.3.1.3.25.15 Subgruppenanalysen: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypersensitivitätreaktionen bis Woche 96 – RCT 169
4.3.1.3.25.16 Subgruppenanalysen: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag bis Woche 96 – RCT 170
4.3.1.3.25.17 Subgruppenanalysen: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Verlängerung bis Woche 96 – RCT ... 170
4.3.1.3.25.18 Subgruppenanalysen: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropsychiatrische Ereignisse bis Woche 96 – RCT 171
4.3.1.3.25.19 Subgruppenanalysen: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krämpfe bis Woche 96 – RCT..... 172
4.3.1.3.25.20 Subgruppenanalysen: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gewichtszunahme bis Woche 96 – RCT .. 172
4.3.1.3.25.21 Subgruppenanalysen: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Rhabdomyolyse bis Woche 96 – RCT..... 172
4.3.1.3.25.22 Subgruppenanalysen: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Pankreatitis bis Woche 96 – RCT..... 172
4.3.1.3.25.23 Subgruppenanalysen: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ereignisse, die den Kreatinin-Spiegel beeinflussen, bis Woche 96 – RCT 172
4.3.1.3.25.24 Subgruppenanalysen: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ereignisse bzgl. der Sicherheit bei Schwangerschaft bis Woche 96 – RCT 173
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT 174
4.3.2 Weitere Unterlagen..... 175
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien 175

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 175
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 182
4.3.2.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 182
4.3.2.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 187
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 189
4.3.2.1.3.1 Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 96 – indirekte Vergleiche aus RCT ... 191
4.3.2.1.3.2 Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 96 – indirekte Vergleiche aus RCT ... 198
4.3.2.1.3.3 Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 96 – indirekte Vergleiche aus RCT ... 203
4.3.2.1.3.4 Veränderung des SF-12 gegenüber Baseline zu Woche 96 – indirekte Vergleiche aus RCT ... 208
4.3.2.1.3.5 Veränderung des HAT-QoL-Score gegenüber Baseline zu Woche 96 – indirekte Vergleiche aus RCT ... 213
4.3.2.1.3.6 Veränderung des HIVTSQ-Score gegenüber Baseline zu Woche 96 – indirekte Vergleiche aus RCT ... 220
4.3.2.1.3.7 Mortalität bis Woche 96 – indirekte Vergleiche aus RCT ... 225
4.3.2.1.3.8 Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 – indirekte Vergleiche aus RCT ... 229
4.3.2.1.3.9 Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 96 – indirekte Vergleiche aus RCT ... 233
4.3.2.1.3.10 Unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 96 – indirekte Vergleiche aus RCT ... 247
4.3.2.1.3.11 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 – indirekte Vergleiche aus RCT ... 252
4.3.2.1.3.12 Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Therapieabbruch geführt hatten– indirekte Vergleiche aus RCT ... 257
4.3.2.1.3.13 Inzidenz von CDC Klasse 3 Ereignissen bis Woche 96 – indirekte Vergleiche aus RCT ... 262
4.3.2.1.3.14 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Injektionsstelle bis Woche 96 – indirekte Vergleiche aus RCT ... 266
4.3.2.1.3.15 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatotoxizität bis Woche 96 – indirekte Vergleiche aus RCT ... 270
4.3.2.1.3.16 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 96 – indirekte Vergleiche aus RCT ... 274
4.3.2.1.3.17 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag bis Woche 96 – indirekte Vergleiche aus RCT ... 278
4.3.2.1.3.18 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Verlängerung bis Woche 96 – indirekte Vergleiche aus RCT ... 283
4.3.2.1.3.19 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropsychiatrische Ereignisse bis Woche 96 – indirekte Vergleiche aus RCT ... 287
4.3.2.1.3.20 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krämpfe bis Woche 96 – indirekte Vergleiche aus RCT ... 292

4.3.2.1.3.21 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gewichtszunahme bis Woche 96 – indirekte Vergleiche aus RCT ... 296
4.3.2.1.3.22 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Rhabdomyolyse bis Woche 96 – indirekte Vergleiche aus RCT ... 301
4.3.2.1.3.23 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Pankreatitis bis Woche 96 – indirekte Vergleiche aus RCT ... 305
4.3.2.1.3.24 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ereignisse, die den Kreatinin-Spiegel beeinflussen bis Woche 96 – indirekte Vergleiche aus RCT ... 309
4.3.2.1.3.25 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ereignisse bzgl. der Sicherheit bei Schwangerschaft bis Woche 96 – indirekte Vergleiche aus RCT ... 313
4.3.2.1.3.26 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 317
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ... 357
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 358
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 358
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 358
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 359
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 359
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 361
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 361
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 362
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 362
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 362
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 363
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 363
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 364
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen ... 364
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 365
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 365
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 366
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 379
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 380
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 380
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 380
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 380
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 381
4.6 Referenzliste ... 383
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 386

Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 393
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 397
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) ... 401
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 413
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 447
Anhang 4-G : Zusatzanalysen zur Sicherheit/Verträglichkeit der Studie ATLAS-2M. 477
Anhang 4-H : Zusatzanalysen zur Sicherheit/Verträglichkeit der Studie FLAIR ... 478
Anhang 4-I : Modul 4 A des Datenschnitts nach 48 Wochen ... 479
Anhang 4-J : Modul 4 A des Datenschnitts nach 48 Wochen – Zusatzanalysen der Studie ATLAS-2M ... 480
Anhang 4-K : Modul 4 A des Datenschnitts nach 48 Wochen – Zusatzanalysen der Studie FLAIR ... 481
Anhang 4-L : Modul 4 A des Datenschnitts nach 48 Wochen – Zusatzanalysen der Studie ATLAS ... 482

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion für direkt vergleichende Evidenz des zu bewertenden Arzneimittels 32
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion für einen indirekten Vergleich – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel CAB + RPV Q2M 33
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion für einen indirekten Vergleich – Studien mit dem Brückenkomparator CAB + RPV Q1M 34
Tabelle 4-4: Übersicht über Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens pro Endpunkt 36
Tabelle 4-5: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 48
Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion für direkt vergleichende Evidenz des zu bewertenden Arzneimittels 56
Tabelle 4-7: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion für einen indirekten Vergleich – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel CAB + RPV Q2M 57
Tabelle 4-8: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion für einen indirekten Vergleich – Studien mit dem Brückenkomparator CAB + RPV Q1M 58
Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 78
Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 79
Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 83
Tabelle 4-12: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 84
Tabelle 4-13: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 85
Tabelle 4-14: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 86
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 87
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 88
Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 89
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 91
Tabelle 4-19: Operationalisierung von Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 96 94

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 96 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 96
Tabelle 4-21: Ergebnisse für Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 96 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 97
Tabelle 4-22: Operationalisierung von Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 96 98
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 96 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 98
Tabelle 4-24: Ergebnisse für Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 96 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 99
Tabelle 4-25: Operationalisierung von Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 96 100
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 96 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 100
Tabelle 4-27: Ergebnisse für Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 96 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 101
Tabelle 4-28: Operationalisierung von Mortalität bis Woche 96 103
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität bis Woche 96 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 103
Tabelle 4-30: Ergebnisse für Mortalität bis Woche 96 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 104
Tabelle 4-31: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen bis Woche 96 105
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 105
Tabelle 4-33: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 106
Tabelle 4-34: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT bis Woche 96 107
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 96 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 107
Tabelle 4-36: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 96 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 109
Tabelle 4-37: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis Woche 96 117
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 96 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 117
Tabelle 4-39: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 96 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 118
Tabelle 4-40: Operationalisierung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bis Woche 96 119
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 120

Tabelle 4-42: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 121
Tabelle 4-43: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen bis Woche 96, die zum Therapieabbruch geführt hatten 122
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Therapieabbruch geführt hatten, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 122
Tabelle 4-45: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Therapieabbruch geführt hatten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 123
Tabelle 4-46: Operationalisierung von Inzidenz von CDC Klasse 3 Ereignissen bis Woche 96 124
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Inzidenz von CDC Klasse 3 Ereignissen bis Woche 96 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 124
Tabelle 4-48: Ergebnisse für Inzidenz von CDC Klasse 3 Ereignissen bis Woche 96 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 125
Tabelle 4-49: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Reaktionen an der Injektionsstelle bis Woche 96 126
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Injektionsstelle bis Woche 96 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 126
Tabelle 4-51: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Injektionsstelle bis Woche 96 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 127
Tabelle 4-52: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Hepatotoxizität bis Woche 96 128
Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatotoxizität bis Woche 96 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 128
Tabelle 4-54: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatotoxizität bis Woche 96 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 129
Tabelle 4-55: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 96 130
Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 96 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 130
Tabelle 4-57: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 96 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 131
Tabelle 4-58: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Hautausschlag bis Woche 96 132

Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag bis Woche 96 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 132
Tabelle 4-60: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag bis Woche 96 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 133
Tabelle 4-61: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: QT-Verlängerung bis Woche 96 134
Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Verlängerung bis Woche 96 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 134
Tabelle 4-63: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Verlängerung bis Woche 96 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 135
Tabelle 4-64: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Neuropsychiatrische Ereignisse bis Woche 96 136
Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropsychiatrische Ereignisse bis Woche 96 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 136
Tabelle 4-66: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropsychiatrische Ereignisse bis Woche 96 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 137
Tabelle 4-67: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Krämpfe bis Woche 96 138
Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krämpfe bis Woche 96 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 138
Tabelle 4-69: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krämpfe bis Woche 96 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 139
Tabelle 4-70: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Gewichtszunahme bis Woche 96 140
Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gewichtszunahme bis Woche 96 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 140
Tabelle 4-72: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gewichtszunahme bis Woche 96 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 141
Tabelle 4-73: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Rhabdomyolyse bis Woche 96 142
Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Rhabdomyolyse bis Woche 96 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 142
Tabelle 4-75: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Rhabdomyolyse bis Woche 96 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 143

Tabelle 4-76: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Pankreatitis bis Woche 96 144
Tabelle 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Pankreatitis bis Woche 96 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 144
Tabelle 4-78: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Pankreatitis bis Woche 96 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 145
Tabelle 4-79: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Ereignisse, die den Kreatinin-Spiegel beeinflussen, bis Woche 96 146
Tabelle 4-80: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ereignisse, die den Kreatinin-Spiegel beeinflussen, bis Woche 96 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 146
Tabelle 4-81: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ereignisse, die den Kreatinin-Spiegel beeinflussen, bis Woche 96 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 147
Tabelle 4-82: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Ereignisse bzgl. der Sicherheit bei Schwangerschaft bis Woche 96 148
Tabelle 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ereignisse bzgl. der Sicherheit bei Schwangerschaft bis Woche 96 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 148
Tabelle 4-84: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ereignisse bzgl. der Sicherheit bei Schwangerschaft bis Woche 96 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 149
Tabelle 4 -85 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen 152
Tabelle 4-86: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für ATLAS-2M und alle untersuchten Effektmodifikatoren 155
Tabelle 4-87: Subgruppenergebnisse für Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 96; Subgruppe: Ethnizität – aus RCT 158
Tabelle 4-88: p-Werte der Interaktionstests für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 96 – aus RCT 160
Tabelle 4-89: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse der SOC „Gastrointestinal disorders“ bis Woche 96; Subgruppe: Alter – aus RCT 162
Tabelle 4-90: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse des PT „Nausea“ bis Woche 96; Subgruppe: Alter – aus RCT 163
Tabelle 4-91: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse der SOC „Injury, poisoning and procedural complications“ bis Woche 96; Subgruppe: Alter – aus RCT 164
Tabelle 4-92: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse der SOC „Investigations“ bis Woche 96; Subgruppe: Geschlecht – aus RCT 165
Tabelle 4-93: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse der SOC „Investigations“ bis Woche 96; Subgruppe: Region – aus RCT 166
Tabelle 4-94: Subgruppenergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 96; Subgruppe: Region – aus RCT 168

Tabelle 4-95: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropsychiatrische Ereignisse bis Woche 96; Subgruppe: Geschlecht – aus RCT 171
Tabelle 4-96: Übersicht der Studien inkl. der zugehörigen Quellen zur Bewertung des Zusatznutzens 174
Tabelle 4-97: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT für indirekte Vergleiche 176
Tabelle 4-98: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT für indirekte Vergleiche 177
Tabelle 4-99: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT für indirekte Vergleiche 179
Tabelle 4-100: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT für indirekte Vergleiche 180
Tabelle 4-101: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche 181
Tabelle 4-102: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT für indirekte Vergleiche 183
Tabelle 4-103: Charakterisierung der Interventionen – RCT für indirekte Vergleiche 184
Tabelle 4-104: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT für indirekte Vergleiche 185
Tabelle 4-105: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT für indirekte Vergleiche 187
Tabelle 4-106: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 189
Tabelle 4-107: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 191
Tabelle 4-108: Operationalisierung von Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 96 192
Tabelle 4-109: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 96 in RCT für indirekte Vergleiche 194
Tabelle 4-110: Ergebnisse für Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche 195
Tabelle 4-111: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 96 196
Tabelle 4-112: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich für den Endpunkt Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 96 herangezogen wurden 198
Tabelle 4-113: Operationalisierung von Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 96 199
Tabelle 4-114: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 96 in RCT für indirekte Vergleiche 199
Tabelle 4-115: Ergebnisse für Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche 200
Tabelle 4-116: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 96 201

Tabelle 4-117: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich für den Endpunkt Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 96 herangezogen wurden 203
Tabelle 4-118: Operationalisierung von Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 96 204
Tabelle 4-119: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 96 in RCT für indirekte Vergleiche 204
Tabelle 4-120: Ergebnisse für Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche 205
Tabelle 4-121: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 96 206
Tabelle 4-122: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich für den Endpunkt Veränderung des SF-12 gegenüber Baseline zu Woche 96 herangezogen wurden 208
Tabelle 4-123: Operationalisierung von Veränderung des SF-12 gegenüber Baseline zu Woche 96 208
Tabelle 4-124: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung des SF-12 gegenüber Baseline zu Woche 96 in RCT für indirekte Vergleiche 209
Tabelle 4-125: Ergebnisse für Veränderung des SF-12 gegenüber Baseline zu Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche 210
Tabelle 4-126: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich für den Endpunkt Veränderung des HAT-QoL-Score gegenüber Baseline zu Woche 96 herangezogen wurden 213
Tabelle 4-127: Operationalisierung von Veränderung des HAT-QoL-Score gegenüber Baseline zu Woche 96 214
Tabelle 4-128: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung des HAT-QoL-Score gegenüber Baseline zu Woche 96 in RCT für indirekte Vergleiche 214
Tabelle 4-129: Ergebnisse für Veränderung des HAT-QoL-Score gegenüber Baseline zu Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche 216
Tabelle 4-130: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich für den Endpunkt Veränderung des HIVTSQ-Score gegenüber Baseline zu Woche 96 herangezogen wurden 220
Tabelle 4-131: Operationalisierung von Veränderung des HIVTSQ-Score gegenüber Baseline zu Woche 96 220
Tabelle 4-132: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung des HIVTSQ-Score gegenüber Baseline zu Woche 96 in RCT für indirekte Vergleiche 221
Tabelle 4-133: Ergebnisse für Veränderung des HIVTSQ-Score gegenüber Baseline zu Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche 222
Tabelle 4-134: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich für den Endpunkt Mortalität bis Woche 96 herangezogen wurden 225
Tabelle 4-135: Operationalisierung von Mortalität bis Woche 96 225

Tabelle 4-136: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität bis Woche 96 in RCT für indirekte Vergleiche 226
Tabelle 4-137: Ergebnisse für Mortalität bis Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche .. 227
Tabelle 4-138: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 herangezogen wurden 229
Tabelle 4-139: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen bis Woche 96 230
Tabelle 4-140: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 in RCT für indirekte Vergleiche 230
Tabelle 4-141: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche 231
Tabelle 4-142: Ergebnis des indirekten Vergleichs für unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 232
Tabelle 4-143: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 96 herangezogen wurden 233
Tabelle 4-144: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT bis Woche 96 234
Tabelle 4-145: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 96 in RCT für indirekte Vergleiche 234
Tabelle 4-146: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche 236
Tabelle 4-147: Ergebnis des indirekten Vergleichs für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 96 243
Tabelle 4-148: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 96 herangezogen wurden 247
Tabelle 4-149: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis Woche 96 248
Tabelle 4-150: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 96 in RCT für indirekte Vergleiche 248
Tabelle 4-151: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche 249
Tabelle 4-152: Ergebnis des indirekten Vergleichs für unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 96 250
Tabelle 4-153: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 herangezogen wurden 252
Tabelle 4-154: Operationalisierung von schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 253

Tabelle 4-155: Bewertung des Verzerrungspotenzials für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 in RCT für indirekte Vergleiche 253
Tabelle 4-156: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche 254
Tabelle 4-157: Ergebnis des indirekten Vergleichs für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 255
Tabelle 4-158: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Therapieabbruch geführt hatten, herangezogen wurden 257
Tabelle 4-159: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen bis Woche 96, die zum Therapieabbruch geführt hatten 258
Tabelle 4-160: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Therapieabbruch geführt hatten, in RCT für indirekte Vergleiche 258
Tabelle 4-161: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Therapieabbruch geführt hatten, aus RCT für indirekte Vergleiche 259
Tabelle 4-162: Ergebnis des indirekten Vergleichs für unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Therapieabbruch geführt hatten 260
Tabelle 4-163: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich für den Endpunkt Inzidenz von CDC Klasse 3 Ereignissen bis Woche 96 herangezogen wurden 262
Tabelle 4-164: Operationalisierung von Inzidenz von CDC Klasse 3 Ereignissen bis Woche 96 263
Tabelle 4-165: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Inzidenz von CDC Klasse 3 Ereignissen bis Woche 96 in RCT für indirekte Vergleiche 263
Tabelle 4-166: Ergebnisse für Inzidenz von CDC Klasse 3 Ereignissen bis Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche 264
Tabelle 4-167: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Injektionsstelle bis Woche 96 herangezogen wurden 266
Tabelle 4-168: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Reaktionen an der Injektionsstelle bis Woche 96 267
Tabelle 4-169: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Injektionsstelle bis Woche 96 in RCT für indirekte Vergleiche 267
Tabelle 4-170: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Injektionsstelle bis Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche 268
Tabelle 4-171: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatotoxizität bis Woche 96 herangezogen wurden 270
Tabelle 4-172: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Hepatotoxizität bis Woche 96 271

Tabelle 4-173: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatotoxizität bis Woche 96 in RCT für indirekte Vergleiche 271

Tabelle 4-174: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatotoxizität bis Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche..... 272

Tabelle 4-175: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 96 herangezogen wurden..... 274

Tabelle 4-176: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 96..... 275

Tabelle 4-177: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 96 in RCT für indirekte Vergleiche 275

Tabelle 4-178: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche..... 276

Tabelle 4-179: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag bis Woche 96 herangezogen wurden 278

Tabelle 4-180: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Hautausschlag bis Woche 96 279

Tabelle 4-181: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag bis Woche 96 in RCT für indirekte Vergleiche..... 279

Tabelle 4-182: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag bis Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche 280

Tabelle 4-183: Ergebnis des indirekten Vergleichs für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag bis Woche 96..... 281

Tabelle 4-184: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Verlängerung bis Woche 96 herangezogen wurden..... 283

Tabelle 4-185: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: QT-Verlängerung bis Woche 96..... 284

Tabelle 4-186: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Verlängerung bis Woche 96 in RCT für indirekte Vergleiche ... 284

Tabelle 4-187: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Verlängerung bis Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche 285

Tabelle 4-188: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropsychiatrische Ereignisse bis Woche 96 herangezogen wurden..... 287

Tabelle 4-189: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Neuropsychiatrische Ereignisse bis Woche 96..... 288

Tabelle 4-190: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropsychiatrische Ereignisse bis Woche 96 in RCT für indirekte Vergleiche 288

Tabelle 4-191: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropsychiatrische Ereignisse bis Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche 289
Tabelle 4-192: Ergebnis des indirekten Vergleichs für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropsychiatrische Ereignisse bis Woche 96 290
Tabelle 4-193: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krämpfe bis Woche 96 herangezogen wurden 292
Tabelle 4-194: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Krämpfe bis Woche 96 293
Tabelle 4-195: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krämpfe bis Woche 96 in RCT für indirekte Vergleiche 293
Tabelle 4-196: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krämpfe bis Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche 294
Tabelle 4-197: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gewichtszunahme bis Woche 96 herangezogen wurden 296
Tabelle 4-198: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Gewichtszunahme bis Woche 96 297
Tabelle 4-199: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gewichtszunahme bis Woche 96 in RCT für indirekte Vergleiche .. 297
Tabelle 4-200: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gewichtszunahme bis Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche 298
Tabelle 4-201: Ergebnis des indirekten Vergleichs für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gewichtszunahme bis Woche 96 299
Tabelle 4-202: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Rhabdomyolyse bis Woche 96 herangezogen wurden 301
Tabelle 4-203: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Rhabdomyolyse bis Woche 96 302
Tabelle 4-204: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Rhabdomyolyse bis Woche 96 in RCT für indirekte Vergleiche 302
Tabelle 4-205: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Rhabdomyolyse bis Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche 303
Tabelle 4-206: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Pankreatitis bis Woche 96 herangezogen wurden 305
Tabelle 4-207: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Pankreatitis bis Woche 96 306
Tabelle 4-208: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Pankreatitis bis Woche 96 in RCT für indirekte Vergleiche 306
Tabelle 4-209: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Pankreatitis bis Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche 307

Tabelle 4-210: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ereignisse, die den Kreatinin-Spiegel beeinflussen bis Woche 96 herangezogen wurden 309

Tabelle 4-211: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Ereignisse, die den Kreatinin-Spiegel beeinflussen bis Woche 96 310

Tabelle 4-212: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ereignisse, die den Kreatinin-Spiegel beeinflussen bis Woche 96 in RCT für indirekte Vergleiche 310

Tabelle 4-213: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ereignisse, die den Kreatinin-Spiegel beeinflussen bis Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche 311

Tabelle 4-214: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ereignisse bzgl. der Sicherheit bei Schwangerschaft bis Woche 96 herangezogen wurden 313

Tabelle 4-215: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Ereignisse bzgl. der Sicherheit bei Schwangerschaft bis Woche 96 314

Tabelle 4-216: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ereignisse bzgl. der Sicherheit bei Schwangerschaft bis Woche 96 in RCT für indirekte Vergleiche 314

Tabelle 4-217: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ereignisse bzgl. der Sicherheit bei Schwangerschaft bis Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche 315

Tabelle 4-218 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen aus RCT für indirekte Vergleiche 319

Tabelle 4-219: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt aus RCT für indirekte Vergleiche 322

Tabelle 4-220: Subgruppenergebnisse für Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 96 – Studie FLAIR; Subgruppe: Ethnizität – aus RCT für indirekte Vergleiche 325

Tabelle 4-221: p-Werte der Interaktionstests des indirekten Vergleichs für Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 96 – aus RCT für indirekte Vergleiche 326

Tabelle 4-222: Subgruppenergebnisse für Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 96; Subgruppe: Ethnizität – aus RCT für indirekte Vergleiche 327

Tabelle 4-223: Subgruppenergebnisse für Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 96; Subgruppe: Region – aus RCT für indirekte Vergleiche 328

Tabelle 4-224: p-Werte der Interaktionstests des indirekten Vergleichs für Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 96 – aus RCT für indirekte Vergleiche .. 329

Tabelle 4-225: Subgruppenergebnisse für Veränderung des HAT-QoL (HIV Medication Total Score) gegenüber Baseline zu Woche 96; Subgruppe: Alter – aus RCT für indirekte Vergleiche 331

Tabelle 4-226: Subgruppenergebnisse für Veränderung des HAT-QoL (HIV Medication Total Score) gegenüber Baseline zu Woche 96; Subgruppe: Ethnizität – aus RCT für indirekte Vergleiche 332

Tabelle 4-227: Subgruppenergebnisse für Veränderung des HIVTSQ-Score gegenüber Baseline zu Woche 96; Subgruppe: Alter – aus RCT für indirekte Vergleiche 333

Tabelle 4-228: p-Werte der Interaktionstests des indirekten Vergleichs für unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 – aus RCT für indirekte Vergleiche 336

Tabelle 4-229: Ergebnis des indirekten Vergleichs für unerwünschte Ereignisse bis Woche 96; Subgruppen: Alter - aus RCT für indirekte Vergleiche 337

Tabelle 4-230: Ergebnisse der Interaktionstests der Einzelstudie für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 96 – aus RCT für indirekte Vergleiche 339

Tabelle 4-231: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 96: Haemorrhoids; Subgruppe: Baseline Viruslast – aus RCT für indirekte Vergleiche 341

Tabelle 4-232: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 96: Proctitis; Subgruppe: Ethnizität – aus RCT für indirekte Vergleiche 342

Tabelle 4-233: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 96: Rhinitis allergic; Subgruppe: Ethnizität – aus RCT für indirekte Vergleiche 343

Tabelle 4-234: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 96: SOC Investigations; Subgruppe: Geschlecht – aus RCT für indirekte Vergleiche 344

Tabelle 4-235: p-Werte der Interaktionstests des indirekten Vergleichs für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 96 – aus RCT für indirekte Vergleiche 345

Tabelle 4-236: Ergebnis des indirekten Vergleichs für die SOC „Injury, poisoning and procedural complications“ bis Woche 96; Subgruppen: Alter - aus RCT für indirekte Vergleiche 346

Tabelle 4-237: p-Werte der Interaktionstests des indirekten Vergleichs für unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 96 – aus RCT für indirekte Vergleiche 347

Tabelle 4-238: p-Werte der Interaktionstests des indirekten Vergleichs für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 – aus RCT für indirekte Vergleiche 348

Tabelle 4-239: p-Werte der Interaktionstests des indirekten Vergleichs für unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Therapieabbruch geführt hatten – aus RCT für indirekte Vergleiche 349

Tabelle 4-240: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag bis Woche 96 – Studie FLAIR; Subgruppe: Geschlecht – aus RCT für indirekte Vergleiche 351

Tabelle 4-241: p-Werte der Interaktionstests des indirekten Vergleichs für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag bis Woche 96 – aus RCT für indirekte Vergleiche 352

Tabelle 4-242: p-Werte der Interaktionstests des indirekten Vergleichs für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: neuropsychiatrische Ereignisse bis Woche 96 – aus RCT für indirekte Vergleiche 354
Tabelle 4-243: Übersicht der Studien inkl. der zugehörigen Quellen zur Bewertung des Zusatznutzens 357
Tabelle 4-244: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 359
Tabelle 4-245: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien 359
Tabelle 4-246: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 360
Tabelle 4-247: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 360
Tabelle 4-248: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen .. 363
Tabelle 4-249: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 363
Tabelle 4-250: Übersicht über Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens pro Endpunkt 367
Tabelle 4-251: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 379
Tabelle 4-252 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ATLAS-2M 414
Tabelle 4-253 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie FLAIR 432
Tabelle 4-254 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ATLAS-2M 448
Tabelle 4-255 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie FLAIR 458

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 81

Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit CAB + RPV Q2M für indirekte Vergleiche 82

Abbildung 3: Snapshot-Algorithmus 95

Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien für indirekte Vergleiche 178

Abbildung 5: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 96..... 191

Abbildung 6: Snapshot-Algorithmus 193

Abbildung 7: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 96..... 198

Abbildung 8: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 96 203

Abbildung 9: Verlauf der absoluten Werte des SF-12 Mental Component Score im Studienverlauf der Studie FLAIR [Mittelwert ± Standardabweichung] 211

Abbildung 10: Verlauf der absoluten Werte des SF-12 Physical Component Score im Studienverlauf der Studie FLAIR [Mittelwert ± Standardabweichung] 211

Abbildung 11: Verlauf der absoluten Werte des HAT-QoL Life Satisfaction Total Score im Studienverlauf der Studie FLAIR [Mittelwert ± Standardabweichung] 217

Abbildung 12: Verlauf der absoluten Werte des HAT-QoL HIV Medication Total Score im Studienverlauf der Studie FLAIR [Mittelwert ± Standardabweichung] 217

Abbildung 13: Verlauf der absoluten Werte des HAT-QoL Disclosure Worries Total Score im Studienverlauf der Studie FLAIR [Mittelwert ± Standardabweichung] 218

Abbildung 14: Verlauf der absoluten Werte des HIVTSQ im Studienverlauf der Studie FLAIR [Mittelwert ± Standardabweichung] 223

Abbildung 15: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt Mortalität bis Woche 96..... 225

Abbildung 16: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 229

Abbildung 17: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 96 233

Abbildung 18: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 96 247

Abbildung 19: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 252

Abbildung 20: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Therapieabbruch geführt hatten 257

Abbildung 21: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt Inzidenz von CDC Klasse 3 Ereignissen bis Woche 96 262
Abbildung 22: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Injektionsstelle bis Woche 96 266
Abbildung 23: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatotoxizität bis Woche 96 270
Abbildung 24: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 96 274
Abbildung 25: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag bis Woche 96 278
Abbildung 26: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Verlängerung bis Woche 96 283
Abbildung 27: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropsychiatrische Ereignisse bis Woche 96 287
Abbildung 28: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krämpfe bis Woche 96 292
Abbildung 29: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gewichtszunahme bis Woche 96 296
Abbildung 30: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Rhabdomyolyse bis Woche 96 301
Abbildung 31: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Pankreatitis bis Woche 96 305
Abbildung 32: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ereignisse, die den Kreatinin-Spiegel beeinflussen bis Woche 96 309
Abbildung 33: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ereignisse bzgl. der Sicherheit bei Schwangerschaft bis Woche 96 313
Abbildung 34 (Anhang): Flow-Chart der Studie ATLAS-2M 431
Abbildung 35 (Anhang): Flow-Chart der Studie FLAIR 446

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
3TC	Lamivudin
ABC	Abacavir
ACCEPT	*Chronic Treatment Acceptance Questionnaire*
AIDS	*acquired immunodeficiency syndrome*
ALT	Alanin Transaminoferase
ANCOVA	Kovarianzanalyse (*analysis of covariance*)
ART	antiretrovirale Therapie
CAB	Cabotegravir
CAR	*current antiretroviral therapy*
CONSORT	*Consolidated Standards of Reporting Trials*
CTCAE	*Common Terminology Criteria for Adverse Events*
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DTG	Dolutegravir
eCTD	*Electronic Common Technical Document*
EG	Europäische Gemeinschaft
FTC	Emtricitabin
HAART	*Highly Active Antiretroviral Therapy*
HAT-QoL	*HIV/AIDS targeted quality of life questionnaire*
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HIV-1	Humanes Immundefizienz-Virus Typ 1
HIVTSQc	*HIV Treatment Satisfaction Questionnaire (change version)*
HIVTSQs	*HIV Treatment Satisfaction Questionnaire (status version)*
i.m.	intramuskulär
INI	Integrase-Inhibitor
ISR	integrated summary of safety
ITT	Intention to treat
LA	Langwirksam (*long-acting*)
MCS	*Mental Component Score* des SF-12
MedDRA	*Medical Dictionary for Regulatory Activities*

MMRM	*Mixed effect Model Repeat Measurement*
MTC	*Mixed Treatment Comparison*
NNRTI	Nicht-Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
NRTI	Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
PCS	*Physical Component Score* des SF-12
PI	Protease-Inhibitor
PIN	*Perception of Injection*
PK	Pharmakokinetik
PRO	*Patient Reported Outcome*
PT	*Preferred Term* nach MedDRA
Q1M	einmal monatlich (entspricht der Bezeichnung Q4W)
Q2M	alle zwei Monate (entspricht der Bezeichnung Q8W)
RCT	*Randomized Controlled Trial*
RPV	Rilpivirin
SF-12	*12-Item Short Form Survey*
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
TAF	Tenofoviralafenamid
TDF	Tenofovirdiproxil
TdP	*Torsades de Pointes*
TREND	*Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design*
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	*Upper Limit of Normal*
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

Das zu bewertende Arzneimittel Cabotegravir (Handelsname Vocabria), bestehend aus Cabotegravir Filmtabletten und langwirksamem Cabotegravir (CAB LA, intramuskuläre Injektion), wird in einem nachfolgend genauer beschriebenen Therapieregime aus Cabotegravir (CAB) und Rilpivirin (RPV) angewendet. Cabotegravir wird laut bestimmungsgemäßem Gebrauch mit Rilpivirin frei kombiniert. Rilpivirin LA (Handelsname Rekambys) wird wie CAB LA intramuskulär injiziert. Die freie Kombination dieser beiden langwirksamen Arzneimittel wird zur dauerhaften Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) eingesetzt. CAB gehört zur Klasse der Integrase-Inhibitoren (INI), RPV ist ein Nicht-Nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI).

Das Therapieregime wird hier ausschließlich für die zweimonatliche Applikation von CAB und RPV (Q2M) beschrieben. Da nur diese Q2M-Applikationsform in Verkehr gebracht wird, ist nur diese damit für die vorliegende Nutzenbewertung Bestandteil der Fragestellung.

Das Therapieregime CAB + RPV besteht insgesamt aus drei Phasen (sowie ggfs. einer oralen *Bridging-Phase*), die im Rahmen des bestimmungsgemäßen Gebrauchs empfohlen werden.

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

- einer Initiierungs-Phase, beginnend am letzten Tag der oralen Einleitungsphase und bestehend aus zwei, im Abstand von einem Monat aufeinander folgenden intramuskulären Initiierungs-Injektionen (*Loading Dose*) von CAB LA (600 mg) und RPV LA (900 mg)

sowie aus der

- anschließenden kontinuierlichen Erhaltungsphase (*maintenance phase*), bestehend aus den zweimonatlichen intramuskulären Injektionen von CAB LA (600 mg) und RPV LA (900 mg).

Im Falle eines geplanten Versäumens der turnusmäßigen Injektionen von CAB LA und RPV LA im Laufe der Erhaltungsphase um mehr als sieben Tage, kann die orale Therapie mit CAB und RPV (tägliche Einnahme von 30 mg CAB oral zuzüglich 25 mg RPV oral) im Sinne einer oralen Bridging-Phase (Überbrückungsphase) zur Überbrückung bis zu den nächstmöglichen Injektionen eingesetzt werden. Sollte die orale Therapie für länger als zwei Monate erforderlich sein, so ist ein alternatives orales Regime empfohlen.

Das vorliegende Modul 4 A ist damit die Basis zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens für CAB im Rahmen des bestimmungsmäßen Gebrauchs, d.h. des Therapieregimes CAB +

RPV. Die Vocabria-Injektion wird in Kombination mit einer Rilpivirin-Injektion zur Behandlung einer Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen angewendet, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der NNRTI- oder INI-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit.

Unter Berücksichtigung der Einschätzung des G-BA, dass eine Studiendauer von mindestens 48 Wochen als Mindestdauer zur Bewertung eines Zusatznutzens angesichts des chronischen Verlaufs der HIV-Infektion anzusehen ist, sind längere Studiendauern als 48 Wochen in diesem Kontext als mit einem möglichen Informationsgewinn behaftet einzustufen (1). Daher werden in diesem Modul 4 A die Ergebnisse der relevanten RCT (FLAIR und ATLAS 2M) über 96 Wochen Behandlungsdauer dargestellt, sofern die Studien einen randomisierten Vergleich über die Dauer von 96 Wochen beinhalten. Diese Resultate werden zur Diskussion und Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Da relevante Evidenz zur Ableitung eines Zusatznutzens bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nur über eine maximale Behandlungsdauer von 48 Wochen vorliegt, wird diese Evidenz im hier vorliegenden Modul 4 A zusätzlich zu den Ergebnissen zu Morbidität, Mortalität und Sicherheit/Verträglichkeit über 96 Wochen Behandlungsdauer diskutiert.

Im Anhang 4-I zu diesem Modul 4 A werden die für die Diskussion eines Zusatznutzens relevanten Ergebnisse über 48 Wochen Behandlungsdauer jedoch ebenfalls vollständig dargestellt. Darin wird neben den Studien ATLAS-2M und FLAIR auch die Studie ATLAS betrachtet, die vergleichende Daten nur über 48 Wochen beinhaltet.

Patientenpopulationen:

Erwachsene Patienten mit HIV-1 Infektion, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der NNRTI- oder INI-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) durch den G-BA (1) ergibt sich, dass die folgenden zwei Teilpopulationen für die Beantwortung der Fragestellung berücksichtigt werden müssen:

- antiretroviral vorbehandelte erwachsene Patienten im Rahmen der Indikation ohne Umstellungsindikation.
- antiretroviral vorbehandelte erwachsene Patienten im Rahmen der Indikation mit Umstellungsindikation (d.h. Patienten, die aufgrund von virologischem Versagen oder Nebenwirkungen oder Unverträglichkeiten die Therapie wechseln).

Intervention:

Das Therapieregime CAB + RPV besteht insgesamt aus den zuvor bereits genannten drei Phasen (sowie ggfs. einer oralen *Bridging-Phase*), die im Rahmen des bestimmungsgemäßen Gebrauchs empfohlen werden. Dieses Therapieregime bildet die in ihrer Gesamtheit zu bewertende Intervention, die im vorliegenden Modul 4 A adressiert ist. Dies entspricht der Auffassung des G-BA zur vorliegenden Nutzenbewertungsfrage (1). Für die Nutzenbewertung ist ausschließlich die zweimonatliche Injektion von CAB und RPV (Q2M) bewertungsrelevant, da nur diese in Deutschland in Verkehr gebracht wird. Die ebenfalls von der Zulassung umfasste monatliche Injektion von CAB und RPV (Q1M) ist damit ausdrücklich nicht Bestandteil der im Rahmen der Fragestellung zu bewertenden Intervention.

Vergleichstherapie:

Als Vergleichstherapie wird die vom G-BA festgelegte zVT herangezogen. Die zVT entspricht einer patientenindividuellen antiretroviralen 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. Dies entspricht der vom G-BA festgelegten zVT, die der finalen Niederschrift des G-BA zum Beratungsgespräch zu entnehmen ist (Beratungsanforderung 2019-B-186) (1). Der G-BA hat ebenfalls ausgeführt, dass für therapieerfahrene Erwachsene mit HIV-1, für die keine medizinisch notwendige Umstellungsindikation vorliegt, das Fortführen der bisherigen Therapie der zVT entspricht.

Damit ergibt sich für die beiden Patiententeilpopulationen die folgende zVT:

- antiretroviral vorbehandelte erwachsene Patienten ohne Umstellungsindikation: Die Vergleichstherapie besteht in der Fortführung der bisherigen Therapie (*current antiretroviral therapie*, CAR)

- antiretroviral vorbehandelte erwachsene Patienten mit Umstellungsindikation: Die Vergleichstherapie entspricht einer individuellen antiretroviralen Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.

Endpunkte:

Folgende patientenrelevante Endpunkte, die in den eingeschlossenen RCT erhoben und in den zugänglichen Quellen berichtet wurden, werden zur Bewertung des Zusatznutzens in diesem Dossier dargestellt:

Morbidität:

- Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 96
- Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 96
- Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 96

Patient Reported Outcomes (PRO):

- Veränderung des HAT-QoL-Score (*HIV/AIDS targeted quality of life questionnaire*) gegenüber Baseline
- Veränderung des HIVTSQ-Score (*HIV Treatment Satisfaction Questionnaire*) gegenüber Baseline

Mortalität:

- Anzahl der Todesfälle bis Woche 96

Sicherheit/Verträglichkeit:

- Mortalität bis Woche 96
- Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96
- Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 96
- Unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 96
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 96
- Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Therapieabbruch geführt hatten

- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 96:

    - Reaktionen an der Injektionsstelle
    - Hepatotoxizität
    - Hypersensitivitätsreaktionen
    - Hautausschlag
    - QT-Verlängerung
    - Neuropsychiatrische Ereignisse
    - Krämpfe
    - Gewichtszunahme
    - Rhabdomyolyse
    - Pankreatitis
    - Ereignisse, die den Kreatinin-Spiegel beeinflussen
    - Ereignisse bzgl. der Sicherheit bei Schwangerschaft

- Inzidenz von CDC Klasse 3 Ereignissen bis Woche 96

Studientypen:

Generell sind für beide Patiententeilpopulationen primär direkt vergleichende RCT des zu bewertenden Therapieregimes CAB + RPV im Vergleich zur zVT relevant.

- Für die Teilpopulation der erwachsenen Patienten ohne Umstellungsindikation liegen zwei RCT vor, die jedoch im Sinne der Fragestellung nicht direkt vergleichend sind. Damit ergibt sich für diese Teilpopulation die Notwendigkeit, einen indirekten Vergleich zwischen „CAB + RPV Q2M“ und CAR durchzuführen. Der indirekte Vergleich basiert auf den Ergebnissen zweier RCT: eine RCT „CAB + RPV Q2M“ vs. „CAB + RPV Q1M“ (Studie ATLAS-2M) sowie eine RCT „CAB + RPV Q1M“ vs. CAR (Studie FLAIR), die von hoher Qualität sind. Beide Studien besitzen niedriges Verzerrungspotenzial und eignen sich methodisch, in einen indirekten Vergleich eingeschlossen zu werden.

  Anmerkung: In den Studien- und Zulassungsunterlagen werden gelegentlich die Begriffe Q4W (vierwöchentliche Dosierung) anstatt Q1M und Q8W (achtwöchentliche Dosierung) anstatt Q2M verwendet. Diese beiden Begriff sind jeweils austauschbar: Q4W = Q1M = einmal monatlich, Q8W = Q2M = alle zwei Monate. Damit befindet sich die Terminologie in Einklang mit der Indikationsstellung, in der konsequent „monatliche“ bzw. „zweimonatliche“ Dosierung verwendet wird (2).

- Für die Teilpopulation der erwachsenen Patienten mit Umstellungsindikation liegt keine Evidenz vor, da diese Patiententeilpopulation bisher nicht untersucht wurde.

Alle weiteren Ausführungen im Rahmen des vorliegenden Moduls 4 A beziehen sich daher auf die Patiententeilpopulation ohne Umstellungsindikation. Darauf wird im Folgenden nicht immer wieder hingewiesen und dient der besseren Übersichtlichkeit u.a. bei Tabellen- und Abbildungsbenennungen.

Lediglich bei der zusammenfassenden Bewertung des Zusatznutzens (siehe Abschnitt 4.4.2) wird separat auch auf die Teilpopulation der Patienten mit Umstellungsindikation erneut eingegangen.

Datenquellen

Für die vorliegende Darstellung des Zusatznutzens für antiretroviral vorbehandelte erwachsene Patienten ohne Umstellungsindikation wurden die Ergebnisse eines indirekten Vergleichs zwischen „CAB + RPV Q2M“ und CAR herangezogen. Dieser basiert auf den Ergebnissen zweier RCT (eine RCT „CAB + RPV Q2M“ vs. „CAB + RPV Q1M“ sowie eine RCT „CAB + RPV Q1M“ vs. CAR). Eine RCT für den direkten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels (CAB + RPV Q2M) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (CAR) konnte durch die systematische Literaturrecherche nicht identifiziert werden.

Für antiretroviral vorbehandelte erwachsene Patienten mit Umstellungsindikation liegt keine Evidenz vor, da diese Patiententeilpopulation bisher nicht untersucht wurde.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Aufgrund der Studienlage, die dem pharmazeutischen Unternehmer bekannt ist, und da alle Studien mit dem gänzlich neuen, langwirksamen Therapieregime CAB + RPV unter seiner Verantwortung durchgeführt wurden, existiert keine direkte RCT-Evidenz des zu bewertenden Arzneimittels (CAB + RPV Q2M) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (CAR). Daher besteht die Notwendigkeit, nach Studien zu suchen, die einen indirekten Vergleich zwischen CAB + RPV Q2M und CAR ermöglichen. Voraussetzung für eine solche Möglichkeit ist das Vorhandensein (mindestens) eines gemeinsamen Brückenkomparators. Aufgrund der Studienlage ist ebenfalls bekannt, dass für das zu bewertende Arzneimittel (CAB + RPV Q2M) genau eine relevante RCT vorliegt (Studie ATLAS-2M). Daraus ergibt sich unmittelbar, dass als Brückenkomparator ausschließlich die Vergleichstherapie in dieser Studie ATLAS-2M in Frage kommt. Dieser relevante Brückenkomparator ist das Therapieregime CAB + RPV Q1M.

Aufgrund dieser Vorinformationen können alle für einen indirekten Vergleich zu berücksichtigende RCT in einer gemeinsamen Studienselektion identifiziert werden. Die Intervention muss notwendiger Weise aus CAB LA und RPV LA bestehen, wobei für die Gewährleistung der Vollständigkeit der Informationsbeschaffung die beiden Erhaltungs-Dosierungen (und daraus folgend die Dosierungsintervalle in der Erhaltungsphase) laut bestimmungsgemäßem Gebrauch zu berücksichtigen sind. Für die Vergleichstherapie in RCT mit diesen beiden möglichen Interventionen sind somit entweder die zVT (CAR) oder die jeweils zur Intervention alternative Dosierung (bzw. das alternative Dosierungsintervall) für CAB LA + RPV LA relevant, um ein geschlossenes Evidenz-Netzwerk für einen indirekten Vergleich bilden zu können.

Die Kriterien für den Ein- bzw. Ausschluss von Studien hierfür sind in Tabelle 4-1, Tabelle 4-2 und Tabelle 4-3 definiert.

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion für direkt vergleichende Evidenz des zu bewertenden Arzneimittels

	Einschlusskriterien	**E**	**Ausschlusskriterien**	**A**
Patientenpopulation	erwachsene Patienten mit HIV-1 Infektion, die virologisch supprimiert sind (HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml) und keine bekannte oder vermutete Resistenz sowohl gegenüber Cabotegravir als auch Rilpivirin aufweisen	E1	Von E1 abweichende Patientenpopulation oder andere Altersgruppe der unter E1 genannten Patientenpopulation	A1
Intervention	langwirksames Cabotegravir. + langwirksames Rilpivirin Q2M	E2	andere Intervention	A2
Vergleichstherapie	individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und ggf. unter Berücksichtigung von Nebenwirkungen	E3	andere Vergleichstherapie	A3
Endpunkte	Ergebnisse zu mind. einem patientenrelevanten Endpunkt bzgl. • Morbidität • Lebensqualität • Mortalität • Sicherheit/Verträglichkeit sind berichtet	E4	Ergebnisse zu keinem der nebenstehend genannten Endpunkte sind berichtet	A4
Studientyp	randomisierte, kontrollierte Studie (RCT)	E5	nicht randomisierte Studie	A5
Publikationstyp	Primärpublikation oder Sekundärpublikation mit neuen Daten zu den unter E4 genannten Endpunkten oder ausführlicher Studienbericht	E6	Sekundärpublikation ohne neue Daten oder ohne Angaben zu patientenrelevanten Endpunkten	A6
Studiendauer	mindestens 48 Wochen	E7	kürzer als 48 Wochen	A7
Studienstatus	Studie (oder zumindest eine Interimsanalyse) abgeschlossen	E8	Studie (bzw. zumindest eine Interimsanalyse) noch nicht abgeschlossen	A8

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion für einen indirekten Vergleich – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel CAB + RPV Q2M

	Einschlusskriterien	**E**	**Ausschlusskriterien**	**A**
Patientenpopulation	erwachsene Patienten mit HIV-1 Infektion, die virologisch supprimiert sind (HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml) und keine bekannte oder vermutete Resistenz sowohl gegenüber Cabotegravir als auch Rilpivirin aufweisen	E1	Von E1 abweichende Patientenpopulation oder andere Altersgruppe der unter E1 genannten Patientenpopulation	A1
Intervention	langwirksames Cabotegravir. + langwirksames Rilpivirin Q2M	E2	andere Intervention	A2
Vergleichstherapie	langwirksames Cabotegravir + langwirksames Rilpivirin Q1M	E3	andere Vergleichstherapie	A3
Endpunkte	Ergebnisse zu mind. einem patientenrelevanten Endpunkt bzgl. • Morbidität • Lebensqualität • Mortalität • Sicherheit/Verträglichkeit sind berichtet	E4	Ergebnisse zu keinem der nebenstehend genannten Endpunkte sind berichtet	A4
Studientyp	randomisierte, kontrollierte Studie (RCT)	E5	nicht randomisierte Studie	A5
Publikationstyp	Primärpublikation oder Sekundärpublikation mit neuen Daten zu den unter E4 genannten Endpunkten oder ausführlicher Studienbericht	E6	Sekundärpublikation ohne neue Daten oder ohne Angaben zu patientenrelevanten Endpunkten	A6
Studiendauer	mindestens 48 Wochen	E7	kürzer als 48 Wochen	A7
Studienstatus	Studie (oder zumindest eine Interimsanalyse) abgeschlossen	E8	Studie (bzw. zumindest eine Interimsanalyse) noch nicht abgeschlossen	A8

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion für einen indirekten Vergleich – Studien mit dem Brückenkomparator CAB + RPV Q1M

	Einschlusskriterien	**E**	**Ausschlusskriterien**	**A**
Patientenpopulation	erwachsene Patienten mit HIV-1 Infektion, die virologisch supprimiert sind (HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml) und keine bekannte oder vermutete Resistenz sowohl gegenüber Cabotegravir als auch Rilpivirin aufweisen	E1	Von E1 abweichende Patientenpopulation oder andere Altersgruppe der unter E1 genannten Patientenpopulation	A1
Intervention	langwirksames Cabotegravir. + langwirksames Rilpivirin Q1M	E2	andere Intervention	A2
Vergleichstherapie	individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und ggf. unter Berücksichtigung von Nebenwirkungen	E3	andere Vergleichstherapie	A3
Endpunkte	Ergebnisse zu mind. einem patientenrelevanten Endpunkt bzgl. • Morbidität • Lebensqualität • Mortalität • Sicherheit/Verträglichkeit sind berichtet	E4	Ergebnisse zu keinem der nebenstehend genannten Endpunkte sind berichtet	A4
Studientyp	randomisierte, kontrollierte Studie (RCT)	E5	nicht randomisierte Studie	A5
Publikationstyp	Primärpublikation oder Sekundärpublikation mit neuen Daten zu den unter E4 genannten Endpunkten oder ausführlicher Studienbericht	E6	Sekundärpublikation ohne neue Daten oder ohne Angaben zu patientenrelevanten Endpunkten	A6
Studiendauer	mindestens 48 Wochen	E7	kürzer als 48 Wochen	A7
Studienstatus	Studie (oder zumindest eine Interimsanalyse) abgeschlossen	E8	Studie (bzw. zumindest eine Interimsanalyse) noch nicht abgeschlossen	A8

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

Studienqualität:

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde ein indirekter Vergleich zwischen „CAB + RPV Q2M“ und CAR durchgeführt, der auf den Ergebnissen zweier RCT (eine RCT „CAB + RPV Q2M“ vs. „CAB + RPV Q1M“ sowie eine RCT „CAB + RPV Q1M“ vs. CAR) beruht, die von hoher Qualität sind. Beide Studien besitzen niedriges Verzerrungspotenzial und eignen sich methodisch für einen indirekten Vergleich.

Validität der herangezogenen Endpunkte:

Alle Endpunkte, die für die Darstellung der Wirksamkeit und Sicherheit im Rahmen der Nutzenbewertung von Cabotegravir (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV) herangezogen werden, sind unmittelbar patientenrelevant.

Die beiden Instrumente, die zur Erhebung des allgemeinen Zustands bzw. des Wohlbefindens und der Patientenzufriedenheit herangezogen werden (HAT-QoL und HIVTSQ), sind allgemein anerkannte und im Indikationsgebiet des HIV validierte Messinstrumente. Da diese nicht für den hier vorgelegten indirekten Vergleich über 96 Wochen Studiendauer erhoben wurden, werden nachfolgend die Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den HAT-QoL und den HIVTSQ über 48 Wochen Studiendauer diskutiert.

Evidenzstufe:

Der Nachweis für den Zusatznutzen beruht auf den Ergebnissen eines indirekten Vergleichs zweier RCT (ATLAS-2M und FLAIR). Beide RCT sind von Evidenzgrad Ib. Basierend auf diesem hohen Evidenzgrad wird der indirekte Vergleich durchgeführt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Tabelle 4-4: Übersicht über Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens pro Endpunkt

	Effektschätzer des indirekten Vergleichs CAB+RPV Q2M vs. CAR[a] **Hedges' g oder RR [95% KI]**		**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für CAB+RPV Q2M vs. CAR**
Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 96		RR: 1,00 [0,92; 1,08], p=0,909	Zusatznutzen nicht belegt
Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 96		RR: 1,62 [0,39; 6,77], p=0,505	Zusatznutzen nicht belegt
Veränderung der CD4+ Zellzahl zu Woche 96		Hedges' g: -0,17 [-0,42; 0,07], p=0,159	Zusatznutzen nicht belegt
Mortalität bis Woche 96		wegen sehr weniger Ereignisse kein indirekter Vergleich durchgeführt	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96		RR: 1,06 [0,96; 1,16], p=0,252	Zusatznutzen nicht belegt[c, e]
	< 35 Jahre	RR: 1,15 [1,04; 1,26], p=0,005	Zusatznutzen nicht belegt[c, e]
	35 - < 50 Jahre	RR: 0,98 [0,90; 1,07], p=0,673	Zusatznutzen nicht belegt
	≥ 50 Jahre	nicht berechenbar	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 96[b] SOC: General disorders and administration site conditions		RR: 7,12 [5,20; 9,74], p<0,001	Zusatznutzen nicht belegt[c, e]
PT: Pyrexia		RR: 3,09 [1,21; 7,91], p=0,018	Zusatznutzen nicht belegt[d]
PT: Asthenia		RR: 11,20 [2,12; 59,14], p=0,004	Zusatznutzen nicht belegt[d]
PT: Dizziness (innerhalb der SOC Nervous system disorders)		RR: 5,16 [1,44; 18,54], p=0,012	Zusatznutzen nicht belegt[d]
PT: Nasal congestion (innerhalb SOC Respiratory, thoracic and mediastinal disorders)		RR: 0,12 [0,02; 0,80], p=0,028	Zusatznutzen nicht belegt[d]
SOC: Injury, poisoning and procedural complications		RR: 0,50 [0,31; 0,81], p=0,005	-
	< 35 Jahre	RR: 0,75 [0,33; 1,68], p=0,484	Zusatznutzen nicht belegt
	35 - < 50 Jahre	RR: 0,18 [0,08; 0,41], p<0,001	Zusatznutzen nicht belegt[d]
	≥ 50 Jahre	RR: 1,13 [0,38; 3,37], p=0,823	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Arthropod bite		RR: 0,13 [0,02; 0,81], p=0,029	Zusatznutzen nicht belegt[d]
PT: Anxiety (innerhalb der SOC Psychiatric disorders)		RR: 3,33 [1,12; 9,89], p=0,030	Zusatznutzen nicht belegtd

Unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 96	RR: 1,98 [0,98; 3,97], p=0,056	Zusatznutzen nicht belegt
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 96	RR: 1,50 [0,65; 3,46], p=0,342	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Therapieabbruch geführt hatten	RR: 3,27 [0,88; 12,10], p=0,076	Zusatznutzen nicht belegt
Inzidenz von CDC Klasse 3 Ereignissen bis Woche 96	wegen sehr weniger Ereignisse kein indirekter Vergleich durchgeführt	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 96: Reaktionen an der Injektionsstelle	kein indirekter Vergleich durchgeführt	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 96: Hepatotoxizität	wegen sehr weniger Ereignisse kein indirekter Vergleich durchgeführt	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 96: Hypersensitivitätsreaktionen	wegen sehr weniger Ereignisse kein indirekter Vergleich durchgeführt	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 96: Hautausschlag	RR: 0,50 [0,19; 1,34], p=0,195	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 96: QT-Verlängerung	wegen sehr weniger Ereignisse kein indirekter Vergleich durchgeführt	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 96: Neuropsychiatrische Ereignisse	RR: 1,33 [0,79; 2,25], p=0,283	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 96: Krämpfe	wegen sehr weniger Ereignisse kein indirekter Vergleich durchgeführt	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 96: Gewichtszunahme	RR: 3,00 [0,57; 15,77], p=0,195	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 96: Rhabdomyolyse	wegen sehr weniger Ereignisse kein indirekter Vergleich durchgeführt	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 96: Pankreatitis	wegen sehr weniger Ereignisse kein indirekter Vergleich durchgeführt	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 96: Ereignisse, die den Kreatininspiegel beeinflussen	wegen sehr weniger Ereignisse kein indirekter Vergleich durchgeführt	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 96: Ereignisse bzgl. der Sicherheit bei Schwangerschaft	wegen sehr weniger Ereignisse kein indirekter Vergleich durchgeführt	Zusatznutzen nicht belegt

[a] adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher über den gemeinsamen Brückenkomparator ”CAB+RPV Q1M”
[b] Es werden diejenigen SOC bzw. PT dargestellt, deren Ergebnis auf Ebene der Gesamtstudienpopulation statistisch signifikant ist.
[c] Erläuterungen zur Einschätzung siehe Text
[d] Statistisch signifikante Ergebnisse für nicht-schwere unerwünschte Ereignisse auf PT-Ebene werden unter Berücksichtigung der klinischen Symptomatik und der Schwere der Grunderkrankung sowie Art und Häufigkeit des Auftretens der UEs nicht im Sinne eines Zusatznutzenbelegs/geringeren Nutzens eingestuft
[e] Einschätzung auf Basis „nicht schwerwiegender Nebenwirkungen“

Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q2M = einmal alle zwei Monate, Q1M = monatlich, CAR = current antiretroviral regimen, RR = relatives Risiko, SOC = System Organ Class, PT = Preferred Term

Es folgt eine zusammenfassende Einschätzung der bewertungsrelevanten Dimensionen Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Mortalität und Verträglichkeit. Hinsichtlich statistisch signifikanter Ergebnisse wird pro Endpunkt diskutiert, welches Ausmaß eines Zusatznutzens mit welcher Aussagesicherheit vorliegt.

Zunächst wird nachfolgend der Zusatznutzen für **vorbehandelte erwachsene Patienten ohne Umstellungsindikation** eingeschätzt und begründet.

Morbidität:

Ergebnisse zur Morbidität werden anhand des Endpunktes „Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 96“ bewertet. Für diesen Endpunkt bestand in der Studie FLAIR das primäre Studienziel darin, die Nicht-Unterlegenheit des neuartigen Therapieregimes CAB + RPV Q1M im Vergleich zur Fortführung der bestehenden ART (CAR) zu zeigen. Die Nicht-Unterlegenheit wurde bei sehr gut vergleichbaren niedrigen Raten der nicht mehr gegebenen virologischen Suppression gezeigt. Damit wurde zunächst für die Q1M-Dosierung bewiesen, dass das primäre Therapieziel der HIV-Therapie bei Umstellung auf das Therapieregime CAB + RPV Q1M erreicht wird: die Gewährleistung (hier Aufrechterhaltung) der virologischen Suppression.

In der Studie ATLAS-2M konnte nach 96 Wochen Behandlung gezeigt werden, dass das Therapieregime CAB + RPV Q2M der monatlichen Gabe dieser Arzneimittel (CAB + RPV Q1M) nicht unterlegen war, wobei sehr gut vergleichbare, sehr niedrige Raten der nicht mehr gegebenen virologischen Suppression in beiden Armen erreicht wurden.

Im indirekten Vergleich von CAB+ RPV Q2M versus der zweckmäßigen Vergleichstherapie CAR ergab sich daraus eine sehr gute Übereinstimmung der Raten an nicht mehr gegebener virologischer Suppression. Damit ist auch für das zu bewertende Arzneimittel CAB (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV Q2M) gezeigt, dass das primäre HIV-Therapieziel bei Umstellung auf dieses neuartige, langwirksame Therapieregime über 96 Wochen ebenso sicher erreicht wird, wie bei der bisherigen ART, also der zVT.

Da kein Unterschied zwischen den zu vergleichenden Therapien besteht, der angesichts der sehr guten virologischen Kontrolle auch nicht zu erwarten war, liegt diesbezüglich kein Beleg für einen Zusatznutzen vor. Auch hinsichtlich des damit in engem Zusammenhang stehenden komplementären Endpunkts „Viruslast < 50 Kopien/ml“ und ebenfalls bezüglich der Veränderung der CD4+-Zellzahl trat kein auffälliger Unterschied auf. Dies wird auch durch die insgesamt äußerst geringe Zahl an im Studienverlauf neu aufgetretenen Ereignissen der CDC Klasse 3 bestätigt, die zwischen dem Therapieregime CAB + RPV Q2M und der zVT auch vollkommen vergleichbar war. Damit kann zusammenfassend eingeschätzt werden, dass bezüglich der **Morbidität ein Zusatznutzen nicht belegt** ist.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität:

Zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden die Endpunkte SF-12, HIVTSQ und HAT-QoL in den Studien ATLAS und FLAIR über maximal 48 Wochen (ATLAS) bzw. 96 Wochen (FLAIR) erhoben. In der Studie ATLAS-2M wurde nur der HIVTSQ und HAT-QoL für eine maximale Studiendauer von 48 Wochen erhoben. Daher kann für eine maximale Behandlungsdauer von 48 Wochen ein indirekter Vergleich für die beiden Scores HIVTSQ und HAT-QoL dargestellt werden. Dies wird anschließend zusammenfassend diskutiert; die Details der Ergebnisse sind im Anhang 4-I enthalten.

Über 96 Wochen Behandlungsdauer liegen nur Daten für die Studie FLAIR vor, so dass für die Einschätzung des Zusatznutzens über diese Behandlungsdauer keine Aussage zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität möglich ist (die Ergebnisse innerhalb der Studie FLAIR sind jedoch im vorliegenden Modul 4 A dargestellt).

Der **SF-12** wird in den beiden Dimensionen „körperlicher Komponentenscore“ (PCS) und „mentaler Komponentenscore“ (MCS) ausgewertet. In der Meta-Analyse der beiden Studien ATLAS und FLAIR ergaben sich nach Woche 48 keine statistisch signifikanten Verbesserungen im MCS. Im PCS waren die Ergebnisse in der Meta-Analyse mit hoher Heterogenität behaftet, so dass diesbezüglich keine belastbare Interpretation möglich ist. Außerdem wurde der SF-12 in der Studie ATLAS-2M nicht erhoben, so dass bezüglich des SF-12 keine Daten zur Beurteilung des Zusatznutzens zur Verfügung stehen.

Bezüglich des **HAT-QoL** (*HIV/AIDS Targeted Quality of Life)* erfolgt die Auswertung der Veränderungen über 48 Wochen Behandlungsdauer bezüglich der Dimensionen *Life Satisfaction Total Score*, *HIV Medication Total Score* und *Disclosure Worries Total Score*. Insgesamt ergaben sich für den HAT-QoL keine Belege für einen Zusatznutzen, da die Meta-Analysen der beiden Dimensionen *HIV Medication Total Score* und *Disclosure Worries Total Score* für die Studien ATLAS und FLAIR mit hoher Heterogenität behaftet waren, so dass weder diese belastbar zu bewerten sind noch ein valider indirekter Vergleich möglich ist. Die Veränderungen bezüglich des *Life Satisfaction Total Score* waren sowohl innerhalb der Studien als auch im indirekten Vergleich statistisch nicht signifikant.

Es wurde weiterhin der **HIVTSQ-Score** (*HIV Treatment Satisfaction Score*) erhoben und dessen Veränderungen über 48 Wochen ausgewertet. Hier zeigte sich für die Studie ATLAS ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Effekt der Verbesserung der Therapiezufriedenheit, nicht aber in der Studie FLAIR, weshalb die Meta-Analyse mit hoher Heterogenität behaftet ist und daher nicht belastbar interpretierbar ist. Dadurch ist auch für diesen Endpunkt kein indirekter Vergleich valide durchführbar.

Zusammenfassend lässt sich einschätzen, dass auf Basis des indirekten Vergleichs bezüglich der **gesundheitsbezogenen Lebensqualität** ein **Zusatznutzen für das Arzneimittel CAB (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV Q2M) nicht belegt** ist.

Mortalität:

Es traten in beiden bewertungsrelevanten Studien keinerlei Todesfälle im Verlauf von 96 Wochen auf. Die Durchführung eines indirekten Vergleichs war daher nicht erforderlich. Ein **Zusatznutzen für das Arzneimittel CAB (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV Q2M)** im Vergleich zur zVT ist **hinsichtlich der Mortalität nicht belegt**.

Sicherheit/Verträglichkeit:

Bezüglich der Verträglichkeit kann zunächst festgestellt werden, dass über 96 Wochen generell zwischen dem zu bewertenden neuen Arzneimittel CAB (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV Q2M) und der zVT eine sehr gute Vergleichbarkeit bezüglich des Auftretens von unerwünschten Ereignissen jedweden Schweregrads, von schweren, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen oder von unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch geführt haben, besteht. Diesbezüglich ergaben sich keine relevanten Unterschiede. Dies gilt ebenfalls für die als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse vordefinierten Ereigniskategorien. Diese traten insgesamt sehr selten auf und es ergaben sich bis auf eine Ausnahme (siehe dazu weiter unten) auch keine auffälligen oder statistisch signifikanten Unterschiede im indirekten Vergleich. Die meisten dieser Kategorien waren wegen der Seltenheit der Ereignisse im indirekten Vergleich nicht auswertbar.

Lediglich hinsichtlich der Kategorie jedweden unerwünschten Ereignisses ergab sich bei insgesamt statistisch nicht signifikantem Unterschied des Auftretens ein Beleg für eine Interaktion bezüglich des Alters. Während in den beiden höheren Altersstrata kein Trend zu einem Unterschied der Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen erkennbar ist, ergibt sich für die jüngeren Patienten (< 35 Jahre) ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von CAB (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV Q2M) im Vergleich zur zVT. Dieser Effekt ist sehr gering ausgeprägt (untere Konfidenzintervallgrenze des relativen Risikos 1,04). Es ist dabei sehr wahrscheinlich, dass dieser Effekt nur in dieser Subgruppe – nicht aber für die gesamte Studienpopulation oder in einer anderen Subgruppe – daher verursacht wird, dass der Anteil der Patienten < 35 Jahre in der Studie FLAIR bei ca. 50 % der Studienpatienten liegt, in der Studie ATLAS-2M des zu bewertenden Arzneimittels jedoch nur bei knapp einem Drittel. Daher wird nun für dieses Stratum der Effekt der relativ häufigen, jedoch nicht schweren Ereignisse an der Injektionsstelle - die konkret für die Studie FLAIR ja hier einen numerisch beträchtlichen Anteil aller unerwünschter Ereignisse umfasst - im Vergleich zur Studie ATLAS-2M (in der diese Ereignisse in beiden Armen nahezu gleich häufig auftreten) besonders stark gewichtet. Noch einmal anders ausgedrückt: bei besser vergleichbarem Anteil der Patienten in der Altersgruppe < 35 Jahre in beiden Studien des indirekten Vergleichs (FLAIR und ATLAS-2M), wäre dieser Effekt höchstwahrscheinlich nicht statistisch signifikant. Daher wird, bei nicht vorliegender statistische Signifikanz auf Studienebene und dem weiter unten noch ausführlicher dargelegten geringen Schweregrad der unerwünschten Ereignisse an der Injektionsstelle, aus diesem Subgruppeneffekt nicht das Vorliegen eines Zusatznutzens (bzw. geringeren Nutzens) abgeleitet.

Auch für die als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse vordefinierten Ereigniskategorien ergaben sich keinerlei statistisch signifikante Unterschiede zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel CAB (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV Q2M) und der zVT. Diese Ereignisse traten insgesamt sehr selten auf und es ergaben sich bis auf eine Ausnahme (siehe dazu weiter unten) auch keine auffälligen oder statistisch signifikanten Unterschiede im indirekten Vergleich. Die meisten dieser Kategorien waren wegen der Seltenheit der Ereignisse im indirekten Vergleich nicht auswertbar.

Bezüglich der geforderten post-hoc Auswertung auf der Ebene von *System Organ Classes* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) des Kodierthesaurus MedDRA wurden punktuelle statistisch signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit unerwünschter Ereignisse zugunsten und zuungunsten des neuen Arzneimittels CAB (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV Q2M) gesehen. Hier wird zunächst auf den PT „Dizziness“ (innerhalb der SOC „*Nervous system disorders*“), auf den PT „Nasal congestion“ (innerhalb der SOC „*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders*“), auf die SOC „*Injury, poisoning and procedural complications*“ sowie auf den PT „Anxiety“ (innerhalb der SOC „*Nervous system disorder*“) eingegangen. Ausführliche Erläuterungen zur SOC „*General disorders and administration site conditions*“ schließen sich daran an.

Die Häufigkeiten unerwünschter Ereignisse bezüglich des **PT „Dizziness“** (innerhalb der SOC „*Nervous system disorders*“) zeigen im indirekten Vergleich einen statistisch signifikanten Effekt zu häufigeren Ereignissen unter dem zu bewertenden Arzneimittel CAB (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV Q2M) im Vergleich zur zVT. Die Häufigkeit dieser Ereignisse in der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATLAS-2M) ist zwischen den Armen (Q2M vs. Q1M) weitgehend ausgeglichen, so dass dieser Effekt primär aus der Studie FLAIR abzuleiten ist. In dieser Studie treten unerwünschte Ereignisse des PT „Dizziness“ häufiger unter CAB + RPV Q1M im Vergleich zur zVT auf und erreichen statistische Signifikanz. Alle unter CAB + RPV Q1M aufgetretenen Ereignisse waren jedoch zu 100 % maximal von Grad 1 oder 2, dabei zu ca. 82 % von Grad 1. Auch in der Studie ATLAS-2M waren alle aufgetretenen unerwünschten Ereignisse des PT „Dizziness“ maximal vom Grad 1 oder 2. Da diese Ereignisse also nicht schwer sind, nur punktuell in diesem PT auftreten und nicht die dazugehörige SOC „*Nervous system disorders*“ betreffen, wird vor dem Hintergrund der Schwere der Grunderkrankung daraus ein **Zusatznutzen** als **nicht belegt** angesehen.

Die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse der **PT „Nasal congestion“** (innerhalb der SOC „*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders*“) ist statistisch signifikant niedriger unter dem zu bewertenden Arzneimittel CAB (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV Q2M) im Vergleich zur zVT. Auch diese Ereignisse sind zu 100 % maximal vom Grad 1 oder 2. Da diese Ereignisse also nicht schwer sind, nur punktuell in diesem PT auftreten und nicht die dazugehörige SOC „*Respiratory, thoracic and mediastenal disorders*“ betreffen, wird vor dem Hintergrund der Schwere der Grunderkrankung ein **Zusatznutzen** für das zu bewertenden Arzneimittel CAB (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV Q2M) im Vergleich zur zVT als **nicht belegt** angesehen.

Bezüglich der Häufigkeit von Ereignissen der **SOC „*Injury, poisoning and procedural complications*“** ergibt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten des zu bewertenden Arzneimittels CAB (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV Q2M) im Vergleich zur zVT. Es liegt jedoch ein Beleg auf Effektmodifikation hinsichtlich des Faktors Alter vor. Die Effekte in den Subgruppen können nicht als gleichgerichtet angesehen werden, weshalb die Interpretation nur auf Subgruppenniveau möglich ist. Hier ist ein deutlicher, statistisch signifikanter Effekt lediglich in der Subgruppe der Patienten zwischen 35 bis unter 50 Jahre festzustellen. Innerhalb der SOC „*Injury, poisoning and procedural complications*“ ist für den PT „Arthropod bite“ ebenfalls eine statistisch signifikante geringere Rate unter dem zu bewertenden Arzneimittel CAB (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV Q2M) im Vergleich zur zVT festzustellen. Das Vorliegen eines separaten Anhaltspunkts für einen Zusatznutzenbeleg wird jedoch für diesen Term nicht gesehen, da dies bereits durch den Effekt der übergeordneten SOC gewürdigt wurde.
Vor dem Hintergrund der zu 95 % nicht schweren Ereignisse und ihres Charakters wird angesichts der Schwere der Grunderkrankung ein **Zusatznutzen** für das zu bewertenden Arzneimittel CAB (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV Q2M) im Vergleich zur zVT als **nicht belegt** angesehen.

Die Häufigkeiten unerwünschter Ereignisse bezüglich des **PT „Anxiety“** (innerhalb der SOC „*Nervous system disorder*“) zeigen im indirekten Vergleich einen statistisch signifikanten Effekt zu häufigeren Ereignissen unter dem zu bewertenden Arzneimittel CAB (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV Q2M) im Vergleich zur zVT. Die Häufigkeit dieser Ereignisse in der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATLAS-2M) ist zwischen den Armen (Q2M vs. Q1M) weitgehend ausgeglichen, so dass dieser Effekt primär aus der Studie FLAIR abzuleiten ist. In dieser Studie treten unerwünschte Ereignisse des PT „Anxiety“ häufiger unter CAB + RPV Q1M im Vergleich zur zVT auf und erreichen statistische Signifikanz. Alle unter CAB + RPV Q1M aufgetretenen Ereignisse waren jedoch zu 100 % maximal von Grad 2, dabei zu ca. 75 % von Grad 1. Auch in der Studie ATLAS-2M waren alle aufgetretenen unerwünschten Ereignisse des PT „Anxiety“ maximal vom Grad 2. Da diese Ereignisse also nicht schwer sind, nur punktuell in diesem PT auftreten und nicht die dazugehörige SOC „*Nervous system disorders*“ betreffen, wird vor dem Hintergrund der Schwere der Grunderkrankung daraus ein **Zusatznutzen** als **nicht belegt** angesehen.

Bezüglich der Ereigniskategorien unerwünschter Ereignisse im Zusammenhang mit den zweimonatlichen Injektionen des neuartigen Arzneimittels CAB (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV Q2M), die unter der **SOC „*General disorders and administration site conditions*“** kodiert werden, ergab sich ein deutlicher Unterschied. Dieser ist strukturell bedingt, da bezüglich der oralen ART solche Ereignisse natürlich nicht auftreten können. Daneben werden jedoch auch andere unerwünschte Ereignisse unter der zVT dieser SOC zugeordnet, weshalb numerisch ein indirekter Vergleich durchgeführt werden konnte. Dieser indirekte Vergleich ergibt eine statistisch signifikant höhere Rate an unerwünschten Ereignissen der SOC „*General disorders and administration site conditions*“ unter CAB (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV Q2M).

Hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse und Reaktionen an der Injektionsstelle kann festgestellt werden, dass diese zwar insgesamt häufig auftraten, sie waren jedoch zu 99 % der Ereignisse maximal vom Schweregrad 2, in keinem einzigen Fall schwerwiegend und sie bildeten sich in ca. 89 % der Ereignisse innerhalb von 7 Tagen zurück. Die mediane Dauer der Reaktionen betrug drei Tage. Nur in ca. 1 % der Patienten führten diese Ereignisse über eine Studiendauer von 96 Wochen zum Studienabbruch.
Die unerwünschten Ereignisse der SOC „*General disorders and administration site conditions*" setzen sich aus Ereignissen einzelner PT zusammen und hier zeigen die PT Pyrexie und Asthenie innerhalb der SOC ebenfalls einen statistisch signifikant höheren Anteil von Ereignissen unter CAB (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV Q2M) im Vergleich zur zVT an. Diese Ereignisse treten insgesamt selten auf und sind zu über 95 % maximal vom Schweregrad 2. Nach Einschätzung des G-BA werden statistisch signifikante Ergebnisse für nicht-schwere unerwünschte Ereignisse auf PT-Ebene unter Berücksichtigung der klinischen Symptomatik und der Schwere der Grunderkrankung sowie Art und Häufigkeit des Auftretens der UEs nicht im Sinne eines Zusatznutzenbelegs bzw. geringeren Nutzens eingestuft.

Diese Bewertung, dass die genannten Ereignisse nicht im Sinne eines patientenrelevanten geringeren Nutzens zu interpretieren sind, spiegelt sich auch in den Angaben der Patienten wider. Diese komplettierten in den Studien ATLAS und FLAIR das „*Perception of Injection Questionnaire"* (PIN, (3)), indem sie u.a. die Akzeptabilität der mit den Injektionen verbundenen Schmerzen und insgesamt der Reaktionen an der Injektionsstelle bewerteten. Dabei stuften 90 % der Patienten nach 48 Wochen Behandlungsdauer die Schmerzen bzw. 86 % der Patienten die Reaktionen auf die Injektion als „komplett akzeptabel" oder „sehr akzeptabel" ein (Studie ATLAS); in FLAIR waren dies nach 48 Wochen 84 % bzw. 86 % und es zeigten sich weiterhin sehr hohe Werte von 82 % und 85 % nach 96 Wochen. Zusätzlich bemerkenswert ist, dass diese sehr positiven Einschätzungen im Vergleich zur Einstufung nach der ersten Injektion statistisch signifikant auf die genannten Werte anstiegen. D.h. die anfängliche Einschätzung verbesserte sich bei Behandlungsdauer über ein Jahr und bis hin zu zwei Jahren (96 Wochen) noch deutlich, was ebenfalls dafür spricht, dass die Patienten die Reaktionen an der Injektionsstelle insbesondere bei längerfristiger Applikation tatsächlich als sehr wenig belastend empfanden.

Unterstützt wird dies weiter durch die mit 86 % bzw. 91 % einheitlich sehr hohe Präferenz für die monatliche Injektion von CAB + RPV gegenüber der oralen ART in den Studien ATLAS bzw. FLAIR. Diese Einschätzung wird zusätzlich durch die sich im Studienverlauf verbessernde Therapiezufriedenheit (HIVTSQ) und auch gleichbleibender gesundheitsbezogener Lebensqualität (SF-12 und HAT-QoL) bestätigt und zeigt somit bezüglich der Ebene der QoL, dass diese Ereignisse von den Patienten gut toleriert wurden und der Vorteil der vereinfachten, seltenen Applikation von den Patienten sehr positiv bewertet wird.

Wegen des generell leichten Schweregrads dieser Ereignisse und des zeitlichen Verlaufs über die Behandlungsdauer von 96 Wochen sowie der Einschätzung der Patienten zu den Ereignissen der **SOC „*General disorders and administration site conditions*"** wird für CAB

(im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV Q2M) im Vergleich zur zVT **ein Zusatznutzen** als **nicht belegt** angesehen.

Somit ist zusammenfassend bezüglich der **Sicherheit/Verträglichkeit ein Zusatznutzen für das zu bewertende Arzneimittel CAB (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV Q2M) nicht belegt**.

Vorbehandelte erwachsene Patienten mit Umstellungsindikation

Evidenz für vorbehandelte Erwachsene mit Umstellungsindikation konnte nicht identifiziert werden, weshalb eine darauf aufbauende Begründung eines Zusatznutzens nicht möglich ist.

Zusammenfassung

Im vorgelegten indirekten Vergleich konnte bezüglich der betrachteten patientenrelevanten Endpunkte eine Vergleichbarkeit von Cabotegravir (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV Q2M) zur zVT gezeigt werden. Für die Ableitung eines darüber hinausgehenden Zusatznutzens müssen jedoch weitere Aspekte hinzugezogen werden, die sich aus den Vorteilen der neuartigen Darreichungsform und der geringeren Applikationshäufigkeit von Cabotegravir (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV Q2M) in Verbindung mit dem aktuellen therapeutischen Bedarf im Bereich HIV ergeben. Trotz des hohen Therapiestandards im Bereich HIV, insbesondere bezogen auf die virologische Suppression, besteht dieser weiterhin. So hat sich die HIV-Infektion in den letzten Jahren von einer tödlichen hin zu einer chronischen Krankheit mit nahezu normaler Lebenserwartung entwickelt.

Jedoch wird das Erleben der HIV-Infektion und der Therapie für die Patienten zunehmend auch von mentalen sowie sozialen Faktoren mitgeprägt. Hierunter fällt unter anderem die Belastung durch die tägliche Tabletteneinnahme und der damit einhergehende Bedarf nach einer langwirksamen Therapiealternative. So fürchten HIV-Patienten eine substantielle Beeinträchtigung in ihrem privaten als auch beruflichen Umfeld, wenn der HIV-Status ungewollt veröffentlicht wird (beispielsweise durch Einnahme der Tabletten) und weichen dadurch gegebenenfalls von der bestimmungsgemäßen Einnahme der Medikamente ab. Weiterhin löst die tägliche Einnahme eine konstante Erinnerung an die Erkrankung aus und kann in weiterer Instanz zu Stresssymptomen sowie Angstzuständen, Depression und Isolation führen.

Darüber hinaus gibt es auch medizinische Aspekte, die die tägliche orale Einnahme der HIV Medikation erschweren und durch die damit bedingte reduzierte Adhärenz die Aufrechterhaltung der Wirksamkeit beeinträchtigen können. Zu nennen sind hier beispielsweise Schluckbeschwerden und Arzneimittelinteraktionen oder Malabsorption im Gastrointestinaltrakt.

Das neuartige Arzneimittel CAB im Rahmen des langwirksamen Therapieregimes CAB + RPV Q2M, welches in der dauerhaften Behandlung lediglich zweimonatliche Injektionen und sonst

keine zusätzliche orale ART erforderlich macht, adressiert diesen therapeutischen Bedarf und trägt damit zur weiteren Verbesserung der HIV-Therapie bei.

Insbesondere unterstützt das langwirksame Therapieregime CAB + RPV über

- die Therapievereinfachung und Verbesserung der Therapieakzeptanz,
- die Erhöhung der Patientenzufriedenheit und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie
- die Aufrechterhaltung einer hohen Adhärenz

die Sicherstellung eines langfristigen Therapieerfolges.

Im Ergebnis eines Surveys, der 2019 bei insgesamt 2.389 HIV-Patienten aus 25 Ländern weltweit durchgeführt wurde („*Positive Perspectives Study 2*“), ergab sich, dass 51 % der Patienten besorgt sind, dass ihre tägliche orale ART-Einnahme zur ungewollten Offenlegung ihres HIV-Status führen könnte. Gleichzeitig gaben 46 % der Patienten an, besorgt darüber zu sein zu vergessen, ihre orale ART wie verschrieben einzunehmen. Die Erinnerung daran führt bei 35 % der Patienten zu Stress und Ängsten und 30 % gaben an, dass der tägliche Einnahmemodus ihre täglichen Aktivitäten einschränkt. Die – durch die Medikamenteneinnahme bedingten - täglichen Erinnerungen an ihre Erkrankung gaben 60 % der Patienten als unerwünscht an und bei 37 % werden schlechte Erinnerungen aus ihrer Vergangenheit wachgerufen.

Daraus resultiert auch, dass insgesamt nur 17,5 % der Patienten sowohl mit ihrer HIV-Medikation und der Behandlung vollkommen zufrieden waren, bezogen auf die HIV-Medikation allein waren 26,8 % vollkommen zufrieden.

Daher können Therapieoptionen, die die HIV-Patienten und ihre behandelnden Ärzte wertschätzen, zu einer diesbezüglichen Verbesserung führen.

Als eine mögliche Eigenschaft der ART, die von Patienten wertgeschätzt wird, wurde in der „*Positive Perspectives Study 2*“ der Aspekt „seltenere Dosierungen“ angegeben. Speziell in Deutschland gaben von 120 befragten HIV-Patienten 45,8 % eine Präferenz für „seltenere/weniger Medikamente“ und 65 % für „langwirksame Therapieregime“ an.

Daneben können auch medizinische Konstellationen die regelmäßige Einnahme der oralen ART erschweren. In der *EU Unmet Needs Study* gaben 55,4 % der Patienten mit Schluckbeschwerden an, die orale Einnahme der Medikamente habe einen starken Einfluss auf deren Adhärenz.

Unter dem Aspekt täglicher oraler Applikationen der ART können sich auch Nebenwirkungen, Begleiterkrankungen (wie beispielsweise Dysphagie, gastrointestinale oder ZNS-Erkrankungen) und Arzneimittelwechselwirkungen im Verdauungstrakt negativ auf die Adhärenz des Patienten bzw. auf die Aufrechterhaltung der Wirkspiegel der oralen ART auswirken.

Die langwirksame intramuskuläre Applikation des neuartigen Arzneimittels CAB im Rahmen des langwirksamen Therapieregimes CAB + RPV Q2M hat dagegen den Vorteil, dass die Substanzen direkt über den Muskel systemisch absorbiert werden und damit der Gastrointestinaltrakt umgangen wird. Dadurch werden Arzneimittelinteraktionen im Gastrointestinaltrakt vermieden und gleichzeitig tritt eine Unabhängigkeit von der Nahrungsaufnahme ein. Dies sind relevante Vorteile für HIV-Patienten und wird auch durch die „*EU Unmet Needs Study*“ belegt. Hier gaben 100 % der Patienten mit gastrointestinalen Beschwerden an, dass eine entsprechende langwirksame Alternativtherapie zur täglichen oralen Tabletteneinnahme helfen könnte.

Ein ähnliches Bild zeigte sich bei Patienten, die an Malabsorption leiden. Auch hier erwarten 100 % der Patienten, dass ein entsprechendes alternatives nicht-orales Therapieregime unterstützen kann.

Auch die folgenden Aspekte würden durch das langwirksame Therapieregime CAB + RPV und der damit einhergehenden Vermeidung der täglichen Tabletteneinnahme nach Aussage der davon betroffenen Patienten adressiert:

- Angst, dass die tägliche orale ART-Einnahme zur ungewollten Offenlegung des HIV-Status führt (87,6 %)
- Suboptimale Adhärenz (80 %)
- Psychisches Wohlbefinden in Zusammenhang mit der täglichen Tabletteneinnahme (79 %)

Wie in diesem Abschnitt ersichtlich wurde, entspricht das langwirksame und parenteral formulierte Therapieregime aus Cabotegravir und Rilpivirin den von Patienten und Ärzten artikulierten Präferenzen und Erwartungen und dies wurde in den Zulassungsstudien bereits bestätigt. In Verbindung mit den essentiellen Wirksamkeits- und Verträglichkeitsmerkmalen im Vergleich zur zVT kann das langwirksame Therapieregime CAB + RPV diesen medizinischen Bedarf besser decken, als es mit der bisherigen oralen ART möglich ist.

Die in den Studien ATLAS bzw. FLAIR nach 48 Wochen Behandlungsdauer mit 86 % bzw. 91 % einheitlich sehr hohe Patientenpräferenz für die monatliche Injektion von CAB + RPV gegenüber der oralen ART (in der Studie FLAIR wurde nach 96 Wochen keine erneute Präferenz erhoben, da die Erfahrung aus der Zeit der Einnahme oraler ART für die Patienten bereits zu lange zurücklag) bestätigt, dass die Patienten die Vorteile der neuen Applikationsform des Therapieregimes CAB + RPV sehr hoch einstufen. **Insofern beinhaltet das neuartige Therapieregime CAB + RPV patientenrelevante Vorteile für die gesamte Zielpopulation, die sich verstärkt bei längerer Behandlungsdauer im Versorgungsalltag manifestieren werden.**

Daraus ergibt sich insgesamt für das zu bewertende Arzneimittel Cabotegravir (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV Q2M) ein Zusatznutzen, welcher sich jedoch allein auf Basis des vorgelegten indirekten Vergleichs nicht quantifizieren lässt.

Für die **Teilpopulation der vorbehandelten Patienten ohne Umstellungsindikation** liegt daher ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vor.

Für die **Teilpopulation der vorbehandelten Patienten mit Umstellungsindikation liegen keine direkt oder indirekt vergleichenden Daten vor. Die dargelegten grundsätzlichen Vorteile des neuartigen Arzneimittels Cabotegravir (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV Q2M) finden jedoch auch für diese Patientenpopulation Anwendung. Daher liegt für Cabotegravir (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV Q2M) für diese Teilpopulation ebenfalls ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor.**

Somit ist in der Gesamtschau für alle vorbehandelten erwachsenen Patienten **ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Cabotegravir im Rahmen des neuartigen Therapieregimes CAB + RPV Q2M im Vergleich zur zVT gegeben**.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Tabelle 4-5: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Teilpopulation der vorbehandelten erwachsenen Patienten ohne Umstellungsindikation	Anhaltspunkt für nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Teilpopulation der vorbehandelten erwachsenen Patienten mit Umstellungsindikation	Anhaltspunkt für 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 zu bewertende Arzneimittel Cabotegravir (Handelsname Vocabria), bestehend aus Cabotegravir Filmtabletten und langwirksamem Cabotegravir (CAB LA, intramuskuläre Injektion), wird in einem nachfolgend genauer beschriebenen Therapieregime aus Cabotegravir (CAB) und Rilpivirin (RPV) angewendet. Cabotegravir wird laut bestimmungsgemäßem Gebrauch mit Rilpivirin frei kombiniert. Rilpivirin LA (Handelsname Rekambys) wird wie CAB LA intramuskulär injiziert. Die freie Kombination dieser beiden langwirksamen Arzneimittel wird zur dauerhaften Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) eingesetzt. CAB gehört zur Klasse der Integrase-Inhibitoren (INI), RPV ist ein Nicht-Nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI).

Das Therapieregime wird hier ausschließlich für die zweimonatliche Applikation von CAB und RPV (Q2M) beschrieben. Da nur diese Q2M-Applikationsform in Verkehr gebracht wird, ist nur diese damit für die vorliegende Nutzenbewertung Bestandteil der Fragestellung.

Das Therapieregime CAB + RPV besteht insgesamt aus drei Phasen (sowie ggfs. einer oralen *Bridging-Phase*), die im Rahmen des bestimmungsgemäßen Gebrauchs empfohlen werden.

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

- einer Initiierungs-Phase, beginnend am letzten Tag der oralen Einleitungsphase und bestehend aus zwei, im Abstand von einem Monat aufeinander folgenden intramuskulären Initiierungs-Injektionen (*Loading Dose*) von CAB LA (600 mg) und RPV LA (900 mg)

sowie aus der

- anschließenden kontinuierlichen Erhaltungsphase (*maintenance phase*), bestehend aus den zweimonatlichen intramuskulären Injektionen von CAB LA (600 mg) und RPV LA (900 mg).

Im Falle eines geplanten Versäumens der turnusmäßigen Injektionen von CAB LA und RPV LA im Laufe der Erhaltungsphase um mehr als sieben Tage, kann die orale Therapie mit CAB und RPV (tägliche Einnahme von 30 mg CAB oral zuzüglich 25 mg RPV oral) im Sinne einer oralen Bridging-Phase (Überbrückungsphase) zur Überbrückung bis zu den nächstmöglichen Injektionen eingesetzt werden. Sollte die orale Therapie für länger als zwei Monate erforderlich sein, so ist ein alternatives orales Regime empfohlen.

Das vorliegende Modul 4 A ist damit die Basis zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens für CAB im Rahmen des bestimmungsmäßen Gebrauchs, d.h. des Therapieregimes CAB + RPV. Die Vocabria-Injektion wird in Kombination mit einer Rilpivirin-Injektion zur Behandlung einer Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen angewendet, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der NNRTI- oder INI-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit.

Unter Berücksichtigung der Einschätzung des G-BA, dass eine Studiendauer von mindestens 48 Wochen als Mindestdauer zur Bewertung eines Zusatznutzens angesichts des chronischen Verlaufs der HIV-Infektion anzusehen ist, sind längere Studiendauern als 48 Wochen in diesem Kontext als mit einem möglichen Informationsgewinn behaftet einzustufen (1). Daher werden in diesem Modul 4 A die Ergebnisse der relevanten RCT (FLAIR und ATLAS 2M) über 96 Wochen Behandlungsdauer dargestellt, sofern die Studien einen randomisierten Vergleich über die Dauer von 96 Wochen beinhalten. Diese Resultate werden zur Diskussion und Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Da relevante Evidenz zur Ableitung eines Zusatznutzens bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nur über eine maximale Behandlungsdauer von 48 Wochen vorliegt, wird diese Evidenz im hier vorliegenden Modul 4 A zusätzlich zu den Ergebnissen zu Morbidität, Mortalität und Sicherheit/Verträglichkeit über 96 Wochen Behandlungsdauer diskutiert.

Im Anhang 4-I zu diesem Modul 4 A werden die für die Diskussion eines Zusatznutzens relevanten Ergebnisse über 48 Wochen Behandlungsdauer jedoch ebenfalls vollständig dargestellt. Darin wird neben den Studien ATLAS-2M und FLAIR auch die Studie ATLAS betrachtet, die vergleichende Daten nur über 48 Wochen beinhaltet.

Patientenpopulationen:

Erwachsene Patienten mit HIV-1 Infektion, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der NNRTI- oder INI-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) durch den G-BA (1) ergibt sich, dass die folgenden zwei Teilpopulationen für die Beantwortung der Fragestellung berücksichtigt werden müssen:

- antiretroviral vorbehandelte erwachsene Patienten im Rahmen der Indikation ohne Umstellungsindikation.
- antiretroviral vorbehandelte erwachsene Patienten im Rahmen der Indikation mit Umstellungsindikation (d.h. Patienten, die aufgrund von virologischem Versagen oder Nebenwirkungen oder Unverträglichkeiten die Therapie wechseln).

Intervention:

Das Therapieregime CAB + RPV besteht insgesamt aus den zuvor bereits genannten drei Phasen (sowie ggfs. einer oralen *Bridging-Phase*), die im Rahmen des bestimmungsgemäßen Gebrauchs empfohlen werden. Dieses Therapieregime bildet die in ihrer Gesamtheit zu bewertende Intervention, die im vorliegenden Modul 4 A adressiert ist. Dies entspricht der Auffassung des G-BA zur vorliegenden Nutzenbewertungsfrage (1). Für die Nutzenbewertung ist ausschließlich die zweimonatliche Injektion von CAB und RPV (Q2M) bewertungsrelevant, da nur diese in Deutschland in Verkehr gebracht wird. Die ebenfalls von der Zulassung umfasste monatliche Injektion von CAB und RPV (Q1M) ist damit ausdrücklich nicht Bestandteil der im Rahmen der Fragestellung zu bewertenden Intervention.

Vergleichstherapie:

Als Vergleichstherapie wird die vom G-BA festgelegte zVT herangezogen. Die zVT entspricht einer patientenindividuellen antiretroviralen 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. Dies entspricht

der vom G-BA festgelegten zVT, die der finalen Niederschrift des G-BA zum Beratungsgespräch zu entnehmen ist (Beratungsanforderung 2019-B-186) (1). Der G-BA hat ebenfalls ausgeführt, dass für therapieerfahrene Erwachsene mit HIV-1, für die keine medizinisch notwendige Umstellungsindikation vorliegt, das Fortführen der bisherigen Therapie der zVT entspricht.

Damit ergibt sich für die beiden Patiententeilpopulationen die folgende zVT:

- antiretroviral vorbehandelte erwachsene Patienten ohne Umstellungsindikation: Die Vergleichstherapie besteht in der Fortführung der bisherigen Therapie (*current antiretroviral therapie*, CAR)

- antiretroviral vorbehandelte erwachsene Patienten mit Umstellungsindikation: Die Vergleichstherapie entspricht einer individuellen antiretroviralen Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.

Endpunkte:

Folgende patientenrelevante Endpunkte, die in den eingeschlossenen RCT erhoben und in den zugänglichen Quellen berichtet wurden, werden zur Bewertung des Zusatznutzens in diesem Dossier dargestellt:

Morbidität:

- Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 96
- Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 96
- Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 96

Patient Reported Outcomes (PRO):

- Veränderung des HAT-QoL-Score (*HIV/AIDS targeted quality of life questionnaire*) gegenüber Baseline
- Veränderung des HIVTSQ-Score (*HIV Treatment Satisfaction Questionnaire*) gegenüber Baseline

Mortalität:

- Anzahl der Todesfälle bis Woche 96

Sicherheit/Verträglichkeit:

- Mortalität bis Woche 96
- Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96
- Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 96
- Unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 96
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 96
- Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Therapieabbruch geführt hatten

- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 96:

    - Reaktionen an der Injektionsstelle
    - Hepatotoxizität
    - Hypersensitivitätsreaktionen
    - Hautausschlag
    - QT-Verlängerung
    - Neuropsychiatrische Ereignisse
    - Krämpfe
    - Gewichtszunahme
    - Rhabdomyolyse
    - Pankreatitis
    - Ereignisse, die den Kreatinin-Spiegel beeinflussen
    - Ereignisse bzgl. der Sicherheit bei Schwangerschaft

- Inzidenz von CDC Klasse 3 Ereignissen bis Woche 96

Studientypen:

Generell sind für beide Patiententeilpopulationen primär direkt vergleichende RCT des zu bewertenden Therapieregimes CAB + RPV im Vergleich zur zVT relevant.

- Für die Teilpopulation der erwachsenen Patienten ohne Umstellungsindikation liegen zwei RCT vor, die jedoch im Sinne der Fragestellung nicht direkt vergleichend sind. Damit ergibt sich für diese Teilpopulation die Notwendigkeit, einen indirekten Vergleich zwischen „CAB + RPV Q2M“ und CAR durchzuführen. Der indirekte Vergleich basiert auf den Ergebnissen zweier RCT: eine RCT „CAB + RPV Q2M“ vs. „CAB + RPV Q1M“ (Studie ATLAS-2M) sowie eine RCT „CAB + RPV Q1M“ vs. CAR (Studie FLAIR), die von hoher Qualität sind. Beide Studien besitzen niedriges Verzerrungspotenzial und eignen sich methodisch, in einen indirekten Vergleich eingeschlossen zu werden.

  Anmerkung: In den Studien- und Zulassungsunterlagen werden gelegentlich die Begriffe Q4W (vierwöchentliche Dosierung) anstatt Q1M und Q8W (achtwöchentliche Dosierung) anstatt Q2M verwendet. Diese beiden Begriff sind jeweils austauschbar: Q4W = Q1M = einmal monatlich, Q8W = Q2M = alle zwei Monate. Damit befindet

sich die Terminologie in Einklang mit der Indikationsstellung, in der konsequent „monatliche“ bzw. „zweimonatliche“ Dosierung verwendet wird (2).

- Für die Teilpopulation der erwachsenen Patienten mit Umstellungsindikation liegt keine Evidenz vor, da diese Patiententeilpopulation bisher nicht untersucht wurde.

Alle weiteren Ausführungen im Rahmen des vorliegenden Moduls 4 A beziehen sich daher auf die Patiententeilpopulation ohne Umstellungsindikation. Darauf wird im Folgenden nicht immer wieder hingewiesen und dient der besseren Übersichtlichkeit u.a. bei Tabellen- und Abbildungsbenennungen.

Lediglich bei der zusammenfassenden Bewertung des Zusatznutzens (siehe Abschnitt 4.4.2) wird separat auch auf die Teilpopulation der Patienten mit Umstellungsindikation erneut eingegangen.

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.

Aufgrund der Studienlage, die dem pharmazeutischen Unternehmer bekannt ist, und da alle Studien mit dem gänzlich neuen, langwirksamen Therapieregime CAB + RPV unter seiner Verantwortung durchgeführt wurden, existiert keine direkte RCT-Evidenz des zu bewertenden Arzneimittels (CAB + RPV Q2M) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (CAR). Daher besteht die Notwendigkeit, nach Studien zu suchen, die einen indirekten Vergleich zwischen CAB + RPV Q2M und CAR ermöglichen. Voraussetzung für eine solche Möglichkeit ist das Vorhandensein (mindestens) eines gemeinsamen Brückenkomparators. Aufgrund der Studienlage ist ebenfalls bekannt, dass für das zu bewertende Arzneimittel (CAB

+ RPV Q2M) genau eine relevante RCT vorliegt (Studie ATLAS-2M). Daraus ergibt sich unmittelbar, dass als Brückenkomparator ausschließlich die Vergleichstherapie in dieser Studie ATLAS-2M in Frage kommt. Dieser relevante Brückenkomparator ist das Therapieregime CAB + RPV Q1M.

Aufgrund dieser Vorinformationen können alle für einen indirekten Vergleich zu berücksichtigende RCT in einer gemeinsamen Studienselektion identifiziert werden. Die Intervention muss notwendiger Weise aus CAB LA und RPV LA bestehen, wobei für die Gewährleistung der Vollständigkeit der Informationsbeschaffung die beiden Erhaltungs-Dosierungen (und daraus folgend die Dosierungsintervalle in der Erhaltungsphase) laut bestimmungsgemäßem Gebrauch zu berücksichtigen sind. Für die Vergleichstherapie in RCT mit diesen beiden möglichen Interventionen sind somit entweder die zVT (CAR) oder die jeweils zur Intervention alternative Dosierung (bzw. das alternative Dosierungsintervall) für CAB LA + RPV LA relevant, um ein geschlossenes Evidenz-Netzwerk für einen indirekten Vergleich bilden zu können.

Die Patientenpopulation entspricht der Zielpopulation, d.h. der Population, die durch die Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels umfasst ist. Dies sind laut Indikation erwachsene Patienten mit HIV-1 Infektion, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der NNRTI- oder INI-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit.

Der Fokus bei der Studienselektion liegt auf Primärpublikationen bzw. klinischen Studienberichten als Datenquelle. Sekundärpublikationen werden ggfs. als Quellen einbezogen, sofern sie (zusätzliche) Erkenntnisse zu patientenrelevanten Endpunkten liefern.

Des Weiteren werden ausschließlich abgeschlossene Studien (bzw. zumindest abgeschlossene Interimsanalysen von sonstigen relevanten Studien) in die Bewertung eingeschlossen. Eine Dauer von mindestens 48 Wochen wird als ausreichende Studiendauer zur Bewertung des Zusatznutzens angesehen. Diese Studiendauer hat der G-BA als minimale relevante Studiendauer im Indikationsgebiet HIV angegeben (1).

Die Kriterien für den Ein- bzw. Ausschluss von Studien hierfür sind in Tabelle 4-6, Tabelle 4-7 und Tabelle 4-8 definiert.

Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion für direkt vergleichende Evidenz des zu bewertenden Arzneimittels

	Einschlusskriterien	**E**	**Ausschlusskriterien**	**A**
Patientenpopulation	erwachsene Patienten mit HIV-1 Infektion, die virologisch supprimiert sind (HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml) und keine bekannte oder vermutete Resistenz sowohl gegenüber Cabotegravir als auch Rilpivirin aufweisen	E1	Von E1 abweichende Patientenpopulation oder andere Altersgruppe der unter E1 genannten Patientenpopulation	A1
Intervention	langwirksames Cabotegravir. + langwirksames Rilpivirin Q2M	E2	andere Intervention	A2
Vergleichstherapie	individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und ggf. unter Berücksichtigung von Nebenwirkungen	E3	andere Vergleichstherapie	A3
Endpunkte	Ergebnisse zu mind. einem patientenrelevanten Endpunkt bzgl. • Morbidität • Lebensqualität • Mortalität • Sicherheit/Verträglichkeit sind berichtet	E4	Ergebnisse zu keinem der nebenstehend genannten Endpunkte sind berichtet	A4
Studientyp	randomisierte, kontrollierte Studie (RCT)	E5	nicht randomisierte Studie	A5
Publikationstyp	Primärpublikation oder Sekundärpublikation mit neuen Daten zu den unter E4 genannten Endpunkten oder ausführlicher Studienbericht	E6	Sekundärpublikation ohne neue Daten oder ohne Angaben zu patientenrelevanten Endpunkten	A6
Studiendauer	mindestens 48 Wochen	E7	kürzer als 48 Wochen	A7
Studienstatus	Studie (oder zumindest eine Interimsanalyse) abgeschlossen	E8	Studie (bzw. zumindest eine Interimsanalyse) noch nicht abgeschlossen	A8

Tabelle 4-7: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion für einen indirekten Vergleich – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel CAB + RPV Q2M

	Einschlusskriterien	**E**	**Ausschlusskriterien**	**A**
Patientenpopulation	erwachsene Patienten mit HIV-1 Infektion, die virologisch supprimiert sind (HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml) und keine bekannte oder vermutete Resistenz sowohl gegenüber Cabotegravir als auch Rilpivirin aufweisen	E1	Von E1 abweichende Patientenpopulation oder andere Altersgruppe der unter E1 genannten Patientenpopulation	A1
Intervention	langwirksames Cabotegravir. + langwirksames Rilpivirin Q2M	E2	andere Intervention	A2
Vergleichstherapie	langwirksames Cabotegravir + langwirksames Rilpivirin Q1M	E3	andere Vergleichstherapie	A3
Endpunkte	Ergebnisse zu mind. einem patientenrelevanten Endpunkt bzgl. • Morbidität • Lebensqualität • Mortalität • Sicherheit/Verträglichkeit sind berichtet	E4	Ergebnisse zu keinem der nebenstehend genannten Endpunkte sind berichtet	A4
Studientyp	randomisierte, kontrollierte Studie (RCT)	E5	nicht randomisierte Studie	A5
Publikationstyp	Primärpublikation oder Sekundärpublikation mit neuen Daten zu den unter E4 genannten Endpunkten oder ausführlicher Studienbericht	E6	Sekundärpublikation ohne neue Daten oder ohne Angaben zu patientenrelevanten Endpunkten	A6
Studiendauer	mindestens 48 Wochen	E7	kürzer als 48 Wochen	A7
Studienstatus	Studie (oder zumindest eine Interimsanalyse) abgeschlossen	E8	Studie (bzw. zumindest eine Interimsanalyse) noch nicht abgeschlossen	A8

Tabelle 4-8: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion für einen indirekten Vergleich – Studien mit dem Brückenkomparator CAB + RPV Q1M

	Einschlusskriterien	**E**	**Ausschlusskriterien**	**A**
Patientenpopulation	erwachsene Patienten mit HIV-1 Infektion, die virologisch supprimiert sind (HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml) und keine bekannte oder vermutete Resistenz sowohl gegenüber Cabotegravir als auch Rilpivirin aufweisen	E1	Von E1 abweichende Patientenpopulation oder andere Altersgruppe der unter E1 genannten Patientenpopulation	A1
Intervention	langwirksames Cabotegravir. + langwirksames Rilpivirin Q1M	E2	andere Intervention	A2
Vergleichstherapie	individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und ggf. unter Berücksichtigung von Nebenwirkungen	E3	andere Vergleichstherapie	A3
Endpunkte	Ergebnisse zu mind. einem patientenrelevanten Endpunkt bzgl. • Morbidität • Lebensqualität • Mortalität • Sicherheit/Verträglichkeit sind berichtet	E4	Ergebnisse zu keinem der nebenstehend genannten Endpunkte sind berichtet	A4
Studientyp	randomisierte, kontrollierte Studie (RCT)	E5	nicht randomisierte Studie	A5
Publikationstyp	Primärpublikation oder Sekundärpublikation mit neuen Daten zu den unter E4 genannten Endpunkten oder ausführlicher Studienbericht	E6	Sekundärpublikation ohne neue Daten oder ohne Angaben zu patientenrelevanten Endpunkten	A6
Studiendauer	mindestens 48 Wochen	E7	kürzer als 48 Wochen	A7
Studienstatus	Studie (oder zumindest eine Interimsanalyse) abgeschlossen	E8	Studie (bzw. zumindest eine Interimsanalyse) noch nicht abgeschlossen	A8

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 4.3.2.2) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

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

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

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

Am 01.03.2021 wurde eine systematische Literaturrecherche zur Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel im entsprechenden Indikationsgebiet durchgeführt. Hierfür wurde in den folgenden Datenbanken recherchiert:

- MEDLINE
- EMBASE
- *Cochrane Central Register of Controlled Trials*

In den Datenbanken MEDLINE und EMBASE wurde jeweils ein validierter Filter (4) für die Suche nach RCT angewendet.

Es wurde in jeder Datenbank einzeln und mit einer jeweils adaptierten Suchstrategie gesucht. Die detaillierten Suchstrategien pro Datenbank sind in Anhang 4-A hinterlegt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 0) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

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

informationssystem/index.html) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

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

Am 01.03.2021 erfolgte eine Recherche in den Studienregistern zur Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel im entsprechenden Indikationsgebiet. Diese wurde in den folgenden Studienregistern durchgeführt:

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

Die jeweiligen Suchstrategien sind in Anhang 4-B hinterlegt.

Im Suchportal der EMA (*Clinical Data*) sowie im AMIS wurde gezielt nach zusätzlicher Information in Form von Studienergebnissen gesucht für Studien, die im Rahmen der Recherche in den Literaturdatenbanken und in den oben genannten Studienregistern 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[1]. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu 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 01.03.2021 nach spezifischen Begriffen zum bewertenden Arzneimittel und zur Indikation durchsucht sowie nach relevanten RCT, die in der Literaturrecherche und in der Suche in den Studienregistern identifiziert wurden.

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

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Die aus der systematischen Literaturrecherche identifizierten Treffer wurden unabhängig von zwei Personen anhand der Angaben in Titel und Abstract bewertet, auf ihre Relevanz für die vorliegende Fragestellung (siehe Ein- und Ausschlusskriterien der Studienrecherche) hin beurteilt und als Volltext beschafft. Im Falle von abweichenden Bewertungen der beiden Reviewer wurden die fraglichen Treffer wiederholt bewertet und im Zweifelsfall als relevant für die Beschaffung der Volltexte eingestuft.

Nach Vorliegen der Volltexte wurden diese erneut unabhängig von zwei Personen bezüglich ihrer Relevanz durchgesehen und für die Nutzenbewertung herangezogen, falls sie als relevant eingestuft wurden. Eine Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien ist mit Angabe des spezifischen Ausschlussgrunds in Anhang 4-C aufgeführt.

Dasselbe Vorgehen wurde für die Treffer aus den Studienregistern bzw. der Internetseite des G-BA angewendet. Diese zusätzlichen Quellen wurden in einem zweiten Schritt ebenfalls – sofern verfügbar – gesichtet und auf vorhandene Ergebnisdarstellungen in den Studienregistern untersucht. Eine Liste der ausgeschlossenen Studien ist mit Angabe des spezifischen Ausschlussgrunds in Anhang 4-D aufgeführt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

<u>A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene</u>

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgte anhand der Kriterien der Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungaspekten gemäß Anhang 4-F.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-

Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[2]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[3] bzw. STROBE-Statements[4] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen randomisierten, kontrollierten Studien erfolgte gemäß den Vorgaben des CONSORT-Statements und ist in Anhang 4-E dargestellt.

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

[2] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[3] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[4] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

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 sofern Daten dazu jeweils vorliegen:

- Geschlecht
- Alter
- BMI
- Abstammung (hispanisch oder lateinamerikanisch / andere)
- Ethnie (weiß / nicht-weiß)
- Region
- Baseline-Viruslast
- Baseline CD4+ Zellzahl
- CDC Kategorie zu Studienbeginn

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):

Morbidität:

- Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 96
- Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 96

  Wie schon in vorangegangenen Nutzenbewertungen im Indikationsgebiet HIV belegt, gilt das virologische Ansprechen (Absinken der Viruslast unter 50 Kopien/ml) bzw. Nichtansprechen (Anstieg der Viruslast über 50 Kopien/ml) als patientenrelevanter Endpunkt. Dies wurde vom G-BA in den Beschlüssen zu den Nutzenbewertungen im vorliegenden Anwendungsgebiet anerkannt (z.B. kürzlich durchgeführte Bewertungen zu Dolutegravir/Lamivudin, Doravirin, Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid, Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid oder Dolutegravir/Rilpivirin (5-9)). Die Viruslast gilt als allgemein anerkannter Surrogatparameter für das Auftreten von AIDS-definierenden Ereignissen oder Tod (10-12).

Die klinischen Studien im Anwendungsgebiet der HIV-Infektion sind generell seit Verfügbarkeit von hocheffektiven antiretroviralen Therapien (HAART) nicht mehr dafür ausgelegt, einen Effekt hinsichtlich verhinderter AIDS-definierender Ereignisse zu belegen. Hierfür sind die Ereignishäufigkeiten bei diesem langsam fortschreitenden Krankheitsverlauf im Rahmen einer Studiendauer von beispielsweise 48 Wochen nicht ausreichend. Insbesondere im für die hier zu bewertende Indikation vorliegenden Studientyp treten im eingeschlossenen Patientenkollektiv AIDS-definierende Ereignisse und/oder Todesfälle besonders selten auf. Die in klinischen Studien erhobenen Endpunkte „Viruslast < 50 Kopien/ml“ bzw. „Viruslast ≥ 50 Kopien/ml“ besitzen einen deutlich höheren prädiktiven Wert bzgl. der Verhinderung von AIDS-definierenden Ereignissen und Todesfällen, da er über die unmittelbare Studiendauer hinaus validierte Vorhersagen erlaubt.

- Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 96

  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 (11, 13). Bei Werten unter 200 /µl steigt u.a. das Risiko des Auftretens AIDS-definierender Erkrankungen (14).

Lebensqualität:

- Veränderung des SF-12 gegenüber Baseline zu Woche 96

  Der SF-12 (Short Form 12-Items Health Survey) ist ein validierter generischer Fragebogen zur Selbstbeurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (15). Er misst anhand von 12 Fragen allgemeine Gesundheitskonzepte in acht Domänen und ist darin unspezifisch hinsichtlich des Alters, der Erkrankung oder der Behandlung. Der SF-12 ist die Kurzform des analogen, ebenfalls sehr verbreiteten SF-36. In dieser verkürzten, dadurch schneller und leichter zu komplettierenden Fassung, ermöglich es der SF-12, die vom SF-36 bekannten Summen-Scores, den körperlichen und den mentalen Komponenten-Score (*physical componenent score* (PCS) und *mental component score* (MCS)), zu reproduzieren.

  Der SF-12 wurde in der einzigen verfügbaren Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, die für diese Nutzenbewertung eingeschlossen werden konnte, nicht erhoben. Ausschließlich für eine Studie mit dem Brückenkomparator können Ergebnisse berichtet werden. Ein indirekter Vergleichs für die Veränderungen des SF-12 kann daher nicht dargestellt werden. Der SF-12 liefert daher keinen Beitrag für die Bewertung des Zusatznutzens sondern wird zusätzlich ergänzend für die Studie berichtet, in der er verwendet wurde.

- Veränderung des HAT-QoL-Score gegenüber Baseline

  Der HAT-QoL ist unmittelbar patientenrelevant, da er vom Patienten selbst berichtet wird und den allgemeinen Zustand bzw. das Wohlbefinden des Patienten beschreibt. Der HAT-QoL ist ein speziell für HIV validierter Fragebogen, der in seiner verkürzten Form in den eingeschlossenen Studien die drei Dimensionen Lebenszufriedenheit (*life satisfaction*), Bedenken bzgl. des Bekanntwerden der Erkrankung (*disclosure worries*) und HIV-Medikation (*HIV medication*) abfragt (16).

  Für den hier dargestellten relevanten Datenschnitt zu Woche 96 können keine Ergebnisse eines indirekten Vergleichs zu diesem Endpunkt dargestellt werden, da in ATLAS-2M Daten zur Lebensqualität lediglich bis Woche 48 erhoben wurden. Die Ergebnisse zu Woche 48 inklusive eines indirekten Vergleichs sind in Anhang 4-I dieses Moduls 4 A dargestellt. Bei der Diskussion des Zusatznutzens in Abschnitt 4.4.2 wird kurz auf die Ergebnisse zum Endpunkt HAT-QoL-Score nach 48 Wochen Studiendauer eingegangen.

- Veränderung des HIVTSQ-Score gegenüber Baseline

  Der HIVTSQ ist unmittelbar patientenrelevant, da er vom Patienten selbst berichtet wird und somit die Patientenzufriedenheit mit der Therapie widerspiegelt. Es handelt sich um einen speziell für HIV validierten Score, der die Zufriedenheit der Patienten mit der Behandlung abfragt (17). In diesem Nutzendossier werden die Ergebnisse des *Total Score* der sog. Status-Version des HIVTSQ dargestellt. Anhand von 12 Fragen wird die Patientenzufriedenheit in diesem *Total Score* ermittelt.

  Für den hier dargestellten relevanten Datenschnitt zu Woche 96 können keine Ergebnisse eines indirekten Vergleichs zu diesem Endpunkt dargestellt werden, da in ATLAS-2M Daten zur Lebensqualität lediglich bis Woche 48 erhoben wurden. Die Ergebnisse zu Woche 48 inklusive eines indirekten Vergleichs sind in Anhang 4-I dieses Moduls 4 A dargestellt. Bei der Diskussion des Zusatznutzens in Abschnitt 4.4.2 wird kurz auf die Ergebnisse zum Endpunkt HIVTSQ-Score nach 48 Wochen Studiendauer eingegangen.

Sicherheit/Verträglichkeit:

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

- Mortalität bis Woche 96
- Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96
- Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 96

- Unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 96
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 96
- Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Therapieabbruch geführt hatten

- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 96:

    - Reaktionen an der Injektionsstelle
    - Hepatotoxizität
    - Hypersensitivitätsreaktionen
    - Hautausschlag
    - QT-Verlängerung
    - Neuropsychiatrische Ereignisse
    - Krämpfe
    - Gewichtszunahme
    - Rhabdomyolyse
    - Pankreatitis
    - Ereignisse, die den Kreatinin-Spiegel beeinflussen
    - Ereignisse bzgl. der Sicherheit bei Schwangerschaft

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

- Inzidenz von CDC Klasse 3 Ereignissen bis Woche 96

  Das CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) hat 2014 eine Einteilung der HIV-Infektion definiert, die das Fortschreiten der Infektion bzw. Erkrankung in vier Klassen (0 bis 3) einteilt (18). Klasse 0 steht hierbei für das frühe Infektionsstadium, bei welchem ein negativer HIV-Laborbefund ≤ 180 Tage vor dem positiven HIV-Laborbefund vorlag. Die Klassen 1 bis 3 sind jeweils durch die CD4+ Zellzahl bzw. das Vorliegen von mind. einer AIDS-definierenden Erkrankung definiert (18). Für Patienten ab 6 Jahren gelten folgende Kriterien:

  - Klasse 1: CD4+ Zellzahl ≥ 500/µl oder ≥ 26 % der gesamten Leukozytenzahl

  - Klasse 2: CD4+ Zellzahl 200 - 499/µl oder 14 % bis 25 % der gesamten Leukozytenzahl

  - Klasse 3: CD4+ Zellzahl < 200/µl oder < 14 % der gesamten Leukozytenzahl oder Vorliegen mind. einer AIDS-definierenden Erkrankung.

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

Darstellung der Effektschätzer:

Sowohl innerhalb als auch zwischen den eingeschlossenen Studien werden einheitliche Operationalisierungen zur Darstellung der Ergebnisse verwendet. Die Definition der Operationalisierung für die einzelnen Endpunkte pro Studie befindet sich jeweils in den entsprechenden Abschnitten der Ergebnisdarstellung in Abschnitt 4.3.1 bzw. Abschnitt 4.3.2.

Als Effektschätzer auf Studienebene wird für dichotome Endpunkte das relative Risiko inklusive des zugehörigen 95%-Konfidenzintervalls und des p-Werts berichtet. Zudem wird das Odds Ratio sowie die absolute Risikoreduktion (inkl. 95%-Konfidenzintervall und p-Wert) angegeben. Die Interpretation der Ergebnisse findet primär anhand der relativen Risiken statt.

Kontinuierliche Endpunkte, die jeweils zu Studienbeginn und -ende erhoben wurden, für die geeignete validierte Relevanzschwellen auf Gruppenebene vorliegen, werden durch Mittelwertsdifferenzen (und deren 95%-Konfidenzintervalle) beschrieben. Im Falle des Nichtvorhandenseins von geeigneten Relevanzschwellen auf Gruppenebene werden für solche Endpunkte die Ergebnisse anstatt mittels der Mittelwertsdifferenzen mit Hilfe des standardisierten Hedges‘ g (und dessen 95%-Konfidenzintervall) als Schätzer für die Effektstärke dargestellt. Kontinuierliche Endpunkte werden mittels MMRM (*Mixed Model for Repeated Measures*) ausgewertet. Nach welchen Variablen im Einzelfall adjustiert wird, ist in den jeweiligen Operationalisierungen angegeben.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung[5] erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher

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

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[6] werden.

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

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

Es wurden 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

[6] Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.
[7] Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

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

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

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

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

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 4.3.1.3.25).

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.

Folgende Subgruppen wurden für die eingeschlossenen Studien analysiert:

- Alter (< 35 Jahre / 35 bis < 50 Jahre / ≥ 50 Jahre)
- Geschlecht bei Geburt (männlich / weiblich)
- Ethnizität (weiß / nicht weiß)
- Region (Nordamerika / Europa / Sonstige)

Für die Studie FLAIR, die für den indirekten Vergleich herangezogen wird, wurde zusätzlich der Faktor „Baseline Viruslast“ analysiert, der stratifizierender Faktor bei der Randomisierung war.

Die oben aufgeführten Subgruppen waren für die beiden Endpunkte der Viruslast (< 50 bzw. ≥ 50 Kopien/ml) *a priori* im statistischen Analyseplan festgelegt. Die Trennpunkte des quantitativen Merkmals „Alter“ wurden *a priori* im statistischen Analyseplan definiert. Für Endpunkte, für die keine Subgruppenanalysen *a priori* geplant waren und die nicht im Studienbericht enthalten waren, wurden die Subgruppenanalysen nachträglich im Rahmen von Zusatzanalysen (siehe (19, 20), Anhang 4-G und Anhang 4-H) für die Dossiererstellung durchgeführt.

Subgruppenergebnisse werden in diesem Dossier dargestellt, falls jeweils ein Beleg für Effektmodifikation vorlag, d.h. der p-Wert des Interaktionstests < 0,05 ist. Im Falle von Meta-Analysen gilt der meta-analytische Interaktions-p-Wert für die Entscheidung. In allen anderen Fällen, in denen kein Beleg für Effektmodifikation vorliegt, wird aufgrund der Menge der Endpunkte und deren Subgruppenanalysen auf die Darstellung der Ergebnisse verzichtet. Die Ergebnisse sämtlicher Subgruppenanalysen sind in den zugehörigen Zusatzanalysen (19, 20) bzw. in den entsprechenden Anhängen zu diesem Modul 4 A enthalten (Anhang 4-G und Anhang 4-H).

Für Subgruppenanalysen des indirekten Vergleichs werden Interaktionstests basierend auf der Q-Statistik berechnet (s. auch Abschnitt 4.2.5.6). Anhand des p-Wertes der Q-Statistik wird entschieden, ob ein Beleg für Effektmodifikation vorliegt ($p < 0,05$) oder nicht ($p \geq 0,05$).

Sofern nicht jede Subgruppe mindestens zehn Patienten umfasst bzw. bei binären Daten nicht mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind, wird für den entsprechenden Endpunkt auf die Darstellung der Subgruppenergebnisse und somit auch auf die Durchführung indirekter Vergleiche in den Subgruppen verzichtet. Des Weiteren werden für die Endpunkte der unerwünschten Ereignisse auf SOC- bzw. PT-Ebene nur in den Fällen

indirekte Vergleiche in Subgruppen durchgeführt und dargestellt, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant war. Dies entspricht den Vorgaben dieser Modulvorlage (s.o.).

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

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

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

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

[8] Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.
[9] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.
[10] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.
[11] Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.
[12] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen[13, 14, 15]

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

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

Da keine RCT vorliegen, die einen direkten Vergleich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen, wird ein indirekter Vergleich durchgeführt. Dieser wird nach der sog. Bucher-Methode durchgeführt, die in Bucher et al. (21) beschrieben und von der *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (22) für unterschiedliche Arten von Effektschätzern erweitert wurde.

Da RCT sowohl für das zu bewertende Arzneimittel (CAB + RPV Q2M) als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie (CAR) mit jeweils CAB + RPV Q1M als Vergleichsarm vorliegen, kann die Bucher-Methodik über den Brückenkomparator CAB + RPV Q1M durchgeführt werden. Für den Vergleich CAB + RPV Q2M vs. CAB + RPV Q1M liegt eine RCT vor, deren Effektschätzer pro Endpunkt mit dem entsprechenden Schätzer der RCT für

[13] Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.
[14] Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909
[15] Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

CAB + RPV Q1M vs. CAR zu einem indirekten Effektschätzer pro Endpunkt für den hier relevanten Vergleich CAB + RPV Q2M vs. CAR führt.

Für Subgruppenanalysen werden Interaktionstests basierend auf der Q-Statistik berechnet. Hierfür werden indirekte Vergleiche zunächst in den einzelnen Subgruppen durchgeführt, sofern die Patientenzahlen pro Subgruppe und Vergleich jeweils mind. zehn Patienten betragen bzw. bei binären Daten mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen pro Vergleich aufgetreten sind. Können nach diesen Voraussetzungen für alle Kategorien eines Subgruppenfaktors die indirekten Vergleiche durchgeführt werden, wird anhand des p-Wertes der Q-Statistik entschieden, ob ein Beleg für Effektmodifikation vorliegt ($p < 0,05$) oder nicht ($p \geq 0,05$). Können hingegen nicht für mind. zwei Kategorien eines Subgruppenfaktors indirekte Vergleiche durchgeführt werden, werden in diesen Fällen keine Subgruppenergebnisse für den indirekten Vergleich dargestellt.

Liegen statistisch signifikante Interaktionen bezüglich Subgruppenfaktoren vor, so werden indirekte Vergleiche lediglich auf der Ebene der jeweiligen Subgruppen interpretiert. Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs auf Ebene der Gesamtpopulation werden in diesen Fällen dennoch berichtet; die Interpretation hinsichtlich eines Zusatznutzens erfolgt jedoch ausschließlich anhand der Subgruppenergebnisse.

Beide RCT, die für den indirekten Vergleich herangezogen werden, sind Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die homogen geplant waren bezüglich ihres Designs und der Studienpopulationen. Die Voraussetzungen zur Anwendung der Bucher-Methodik sind daher *per se* als sehr gut erfüllt anzusehen.

Die Effektschätzer des indirekten Vergleichs werden anhand der Formeln der Publikation der *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (22), Tabelle 2, berechnet. Hierfür wird das statistische Programmpaket R (*https://www.R-project.org*), Version 3.6.1, verwendet; der Programmcode ist an der dafür vorgesehenen Stelle im Dossier abgelegt.

Die Homogenität der Schätzer wird untersucht, indem die Ergebnisse aller paarweisen direkten Effektschätzer hinsichtlich des Vorliegens von Heterogenität beurteilt werden. Die Konsistenz zwischen direkten Vergleichen und indirekten Vergleichen kann im speziellen Fall nicht eruiert werden, da keine direkten Vergleiche zwischen CAB + RPV Q2M und CAR vorliegen.

Es werden keine Sensitivitätsanalysen bezüglich der indirekten Vergleiche durchgeführt. Der im Anhang 4-I dargestellte indirekte Vergleich auf Basis der vorliegenden Evidenz bei einer Studiendauer von 48 Wochen können jedoch ggfs. im Sinne einer Sensitivitätsanalyse für die hier diskutierte Evidenz über 96 Wochen Behandlungsdauer interpretiert werden.

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 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
ATLAS-2M 207966	ja	ja	laufend	152 Wochen (plus optionale Verlängerungsphase)	CAB + RPV Q2M, CAB + RPV Q1M
SOLAR 213500	nein	ja	laufend	12 Monate (plus optionale Verlängerungsphase)	CAB + RPV Q2M, BIC/TDF/TAF
Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q2M = alle zwei Monate, Q1M = einmal monatlich, BIC = Bictegravir, TDF = Emtricitabin, TAF = Tenofoviralafenamid					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 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.

Der Studienstatus bildet den Stand zum 01.03.2021 ab.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-9 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

In der oben genannte Studie ATLAS-2M – als einzige RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in der relevanten Dosisfrequenz (Q2M) – entspricht die Vergleichstherapie zwar nicht der für dieses Nutzendossier relevanten zVT. Sie wird hier dennoch als RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel eingeschlossen, da sie für einen indirekten Vergleich herangezogen wird (s. Abschnitt 4.3.2.1). Dieser stellt die Grundlage für die Bewertung des Zusatznutzens dar.

Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
SOLAR 213500	Studie läuft noch, es liegen keine Ergebnisse vor.

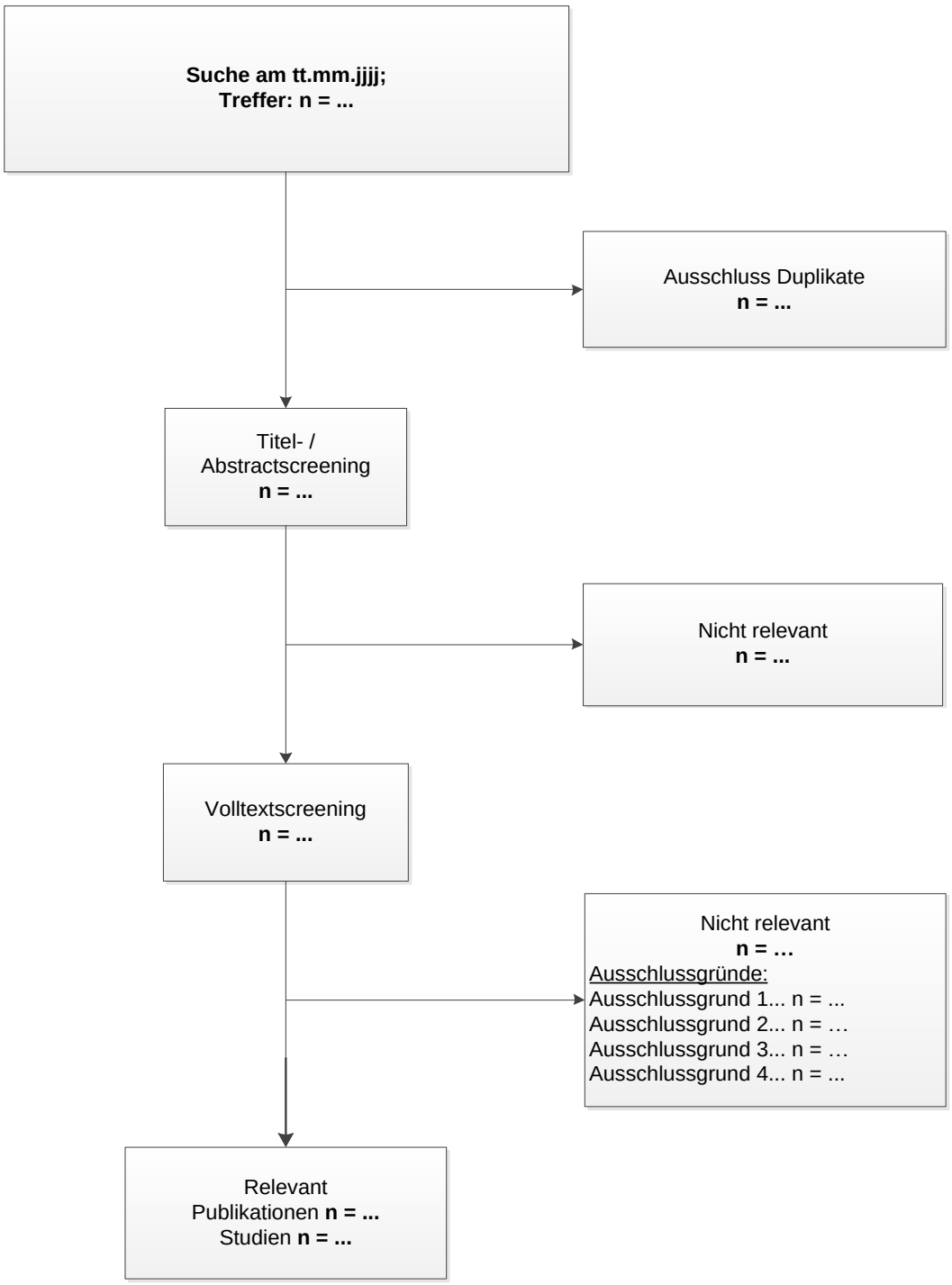
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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.


Suche am tt.mm.jjjj;
Treffer: n = ...
Ausschluss Duplikate
n = ...
Titel- /
Abstractscreening
n = ...
Nicht relevant
n = ...
Volltextscreening
n = ...
Nicht relevant
n = …
Ausschlussgründe:
Ausschlussgrund 1... n = ...
Ausschlussgrund 2... n = …
Ausschlussgrund 3... n = …
Ausschlussgrund 4... n = ...
Relevant
Publikationen **n = ...**
Studien **n = ...**

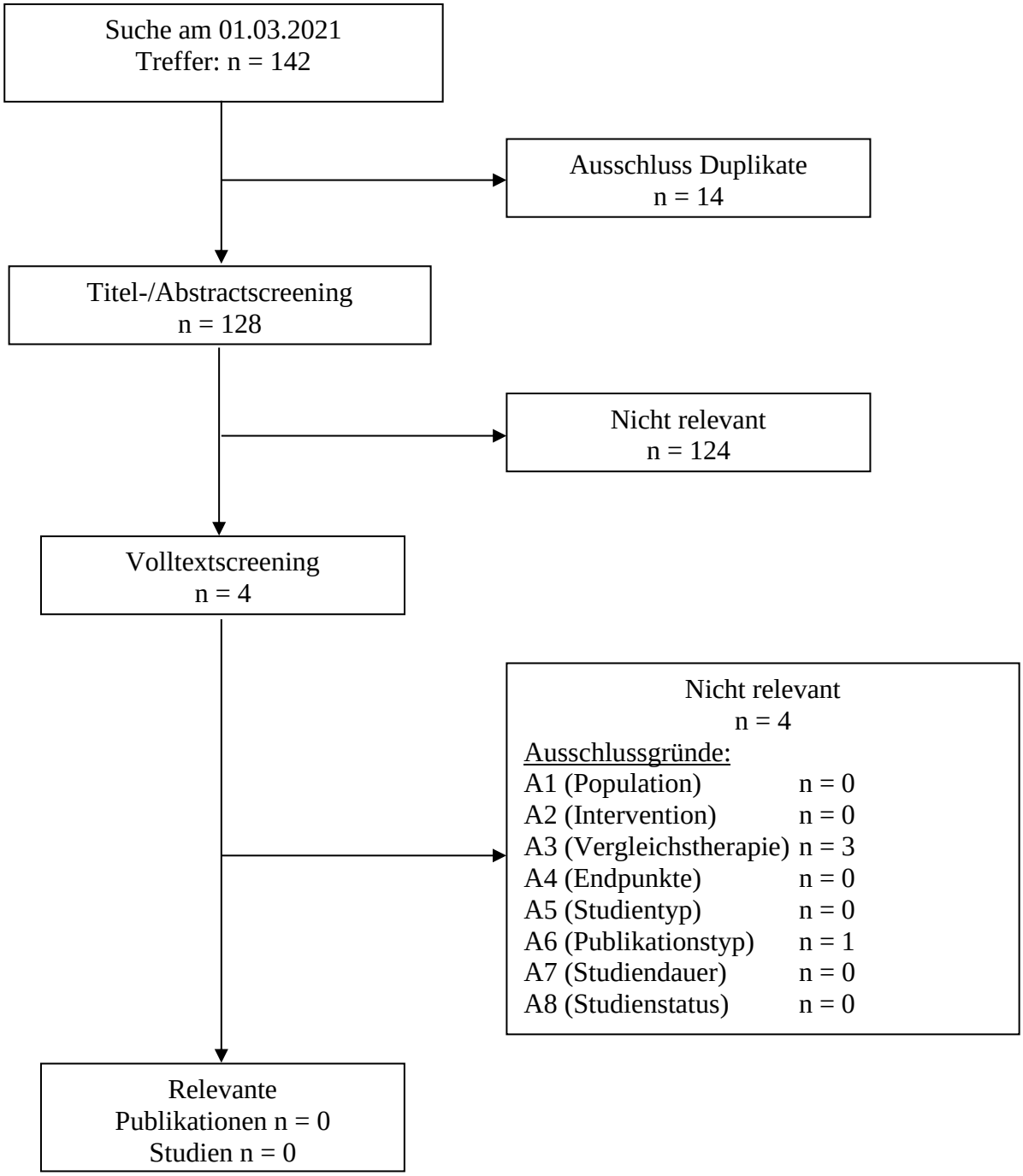


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Da in dieser Recherche (gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien aus Tabelle 4-6) keine Studie mit der definierten zVT gefunden wurde, wird gemäß der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Strategie anschließend nach Studien gesucht, die für einen indirekten Vergleich herangezogen werden können. Das Ergebnis dieser Recherche, die sich an den Ein- und Ausschlusskriterien aus Tabelle 4-7 orientiert, ist im nachfolgenden Flussdiagramm aufgezeigt.

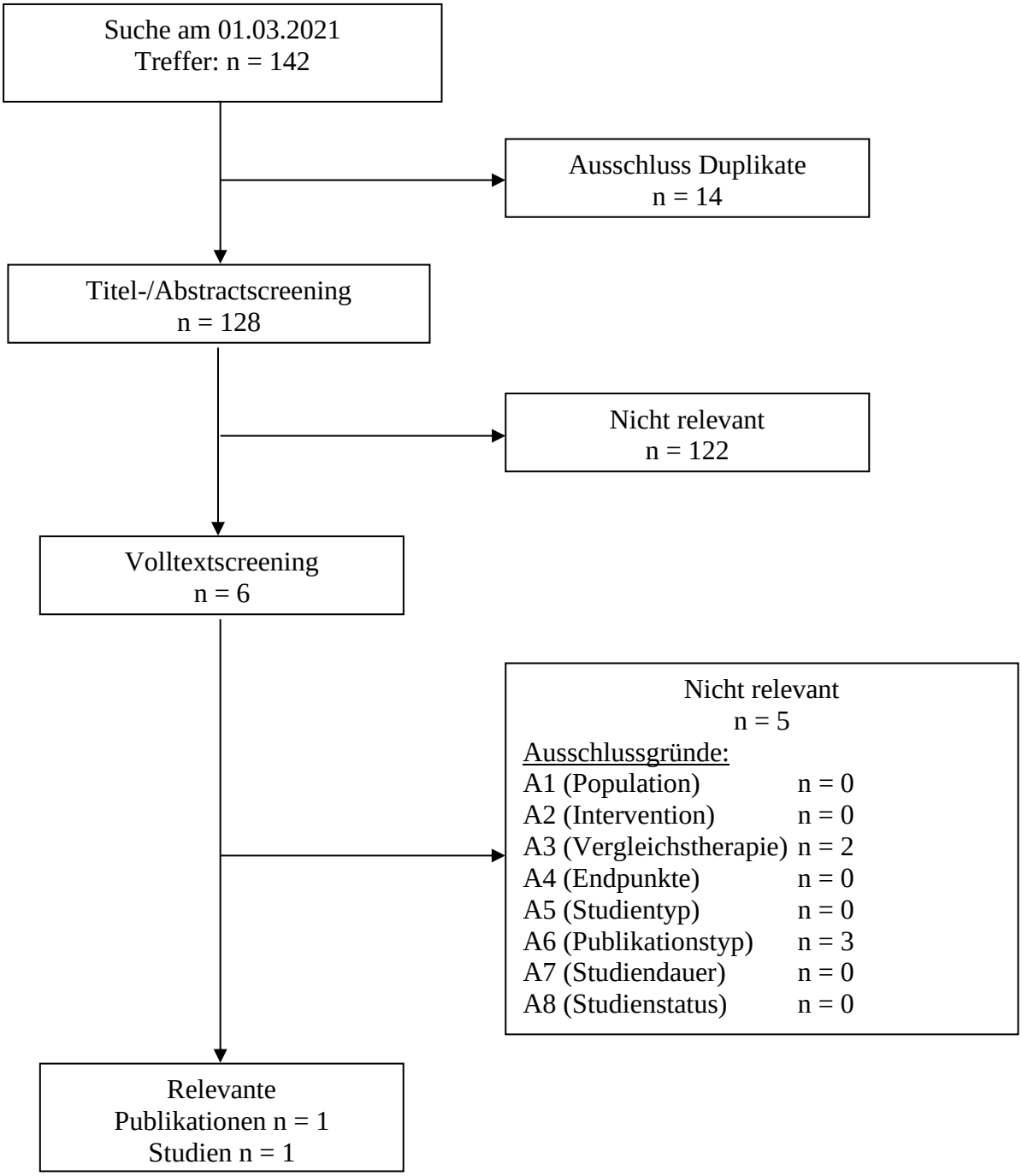


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit CAB + RPV Q2M für indirekte Vergleiche

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 4-9) 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 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
ATLAS-2M 207966	NCT03299049 (23) EudraCT 2017-002946-62 (24)	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 4-11 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Recherche in den Studienregistern wurde am 01.03.2021 durchgeführt.

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 4-9) 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 4-12: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-12 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Recherche auf der Internetseite des G-BA wurde am 01.03.2021 durchgeführt. Es konnte keine Studie für das zu bewertende Arzneimittel im Indikationsgebiet auf der Internetseite des G-BA identifiziert werden.

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 4-13: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])
Aktivkontrolliert						
ATLAS-2M 207966	ja	ja	nein	ja (25)	ja (23, 24)	ja (26)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

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

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-14: 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
ATLAS-2M 207966	RCT, offen, parallel, Nichtunterlegenheits-studie	Erwachsene HIV-1 infizierte Patienten, vorbehandelt, virologisch supprimiert	CAB+RPV Q2M (n=524) CAB+RPV Q1M (n=525)	randomisierte Behandlung: 152 Wochen optionale Verlängerungsphase im Anschluss 1. Datenschnitt (Woche 24): 20.12.2018 2. Datenschnitt (Woche 48): 06.06.2019 3. Datenschnitt (Woche 96): 05.06.2020	weltweit (Argentinien, Australien, Kanada, Frankreich, Deutschland, Italien, Korea, Mexiko, Russland, Südafrika, Spanien, Schweden, USA) seit 10/2017 laufend (letzter Patientenbesuch für 96 Wochen-Auswertung: 06/2020	Anteil Patienten mit Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 48; Anteil Patienten mit Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 24,Woche 48 und Woche 96, Anteil Patienten mit virologischem Nichtansprechen bis Woche 24, Woche 48 und Woche 96, Anteil Patienten mit Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 24 und Woche 96, Änderung CD4-Zellzahl, Lebensqualität, Patientenpräferenz, Laborwerte, Pharmakokinetik, unerwünschte Ereignisse

Abkürzungen: RCT = randomisierte kontrollierte Studie, CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q2M = alle zwei Monate, Q1M = einmal monatlich, ART = antiretrovirale Therapie

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**CAB+RPV Q2M**	**CAB+RPV Q1M**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungs-charakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
ATLAS-2M 207966	**<u>Gruppe 1</u>:** Patienten, die zuvor mit einer SOC (*standard of care*) ART behandelt wurden: **orale *Lead-in* Phase** (4 Wochen): CAB: 1 × 30 mg Tablette einmal täglich, oral einzunehmen + RPV: 1 × 25 mg Tablette einmal täglich, oral einzunehmen **Beginn der Erhaltungsphase** (einmalig nach 4 Wochen): CAB: 1 × 600 mg langwirksam, Injektion, intramuskulär + RPV: 1 × 900 mg langwirksam, Injektion, intramuskulär **Erhaltungsphase** (ab Woche 8): CAB: 1 × 600 mg langwirksam, Injektion, intramuskulär, alle 8 Wochen + RPV: 1 × 900 mg langwirksam, Injektion, intramuskulär, alle 8 Wochen **<u>Gruppe 2</u>[a]**: Patienten, die zuvor in der ATLAS-Studie mit CAB+RPV i.m. Q1M behandelt wurden: CAB: 1 × 600 mg langwirksam, Injektion, intramuskulär, alle 8 Wochen + RPV: 1 × 900 mg langwirksam, Injektion, intramuskulär, alle 8 Wochen	**<u>Gruppe 1</u>:** Patienten, die zuvor mit einer SOC (*standard of care*) ART behandelt wurden: **orale *Lead-in* Phase** (4 Wochen): CAB: 1 × 30 mg Tablette einmal täglich, oral einzunehmen + RPV: 1 × 25 mg Tablette einmal täglich, oral einzunehmen **Beginn der Erhaltungsphase** (einmalig nach 4 Wochen): CAB: 1 × 600 mg langwirksam, Injektion, intramuskulär + RPV: 1 × 900 mg langwirksam, Injektion, intramuskulär **Erhaltungsphase** (ab Woche 8): CAB: 1 × 400 mg langwirksam, Injektion, intramuskulär, alle 4 Wochen + RPV: 1 × 600 mg langwirksam, Injektion, intramuskulär, alle 4 Wochen **<u>Gruppe 2</u>[a]**: Patienten, die zuvor in der ATLAS-Studie mit CAB+RPV i.m. Q1M behandelt wurden: CAB: 1 × 400 mg langwirksam, Injektion, intramuskulär, alle 4 Wochen + RPV: 1 × 600 mg langwirksam, Injektion, intramuskulär, alle 4 Wochen	

Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q2M = alle zwei Monate, Q2M = alle zwei Monate, Q1M = einmal monatlich, ART = antiretrovirale Therapie, SOC = Standard of Care

[a] Gruppe 2 wird in der weiteren Darstellung dieses Dossiers nicht weiter berücksichtigt. Für die Darstellung des Nutzens/Zusatznutzens werden ausschließlich Ergebnisse der Gruppe 1 (Stratum der Patienten, die zuvor mit SOC-ART und noch nicht mit CAB+RPV behandelt wurden) berichtet.

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**207966 ATLAS-2M[a]**	
	CAB+RPV Q2M ITT-E N=327	**CAB+RPV Q1M ITT-E N=327**
Geschlecht bei Geburt, n (%)		
weiblich	73 (22)	75 (23)
männlich	254 (78)	252 (77)
Alter, n (%)		
< 35 Jahre	84 (26)	98 (30)
35 bis < 50 Jahre	154 (47)	143 (44)
≥ 50 Jahre	89 (27)	86 (26)
Ethnie, n (%)		
weiß	238 (73)	256 (78)
nicht-weiß	89 (27)	71 (22)
Region, n (%)		
Nordamerika	118 (36)	135 (41)
Europa	165 (50)	155 (47)
andere	44 (13)	37 (11)

[a] Für die Darstellung des Nutzens/Zusatznutzens werden ausschließlich Ergebnisse des Stratums der Patienten der Gruppe 1 (Stratum der Patienten, die zuvor mit SOC-ART und noch nicht mit CAB+RPV behandelt wurden), berichtet.

Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, ITT-E: Intention-to-Treat-Kollektiv für Efficacy für Patienten aus Gruppe 1; RPV = Rilpivirin, Q1M = einmal monatlich, Q2M = alle zwei Monate

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

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

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

Die beiden Studienarme dieser Subpopulation der Patienten in der Studie ATLAS-2M sind bezüglich ihrer Patientencharakteristika sehr gut balanciert und daher vergleichbar. Ca. 77 % der Patienten waren männlich, knapp die Hälfte der Patienten war zu Studienbeginn zwischen 35 und 50 Jahre alt. Circa drei Viertel der Patienten war kaukasischer Abstammung.

Für die Auswertung der Studie waren a priori Zwischenauswertungen nach 24 Wochen, nach 48 Wochen und nach 96 Wochen geplant. Die finale Analyse wird nach 152 Wochen durchgeführt, sobald die Studie abgeschlossen ist. Zum Zeitpunkt dieser Dossiererstellung ist die Auswertung nach 96 Wochen diejenige, die den aktuell längsten Beobachtungszeitraum umfasst. Diese stellt den relevanten Datenschnitt zur Bewertung des Zusatznutzens dar.

Da die Studiendurchführung zum Großteil in Europa und Nordamerika stattfand und da das zu bewertende Arzneimittel sowie die 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 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
ATLAS-2M	ja	ja	nein	nein	ja	Ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie. Die Zuordnung der Patienten zu den Behandlungsgruppen erfolgte mittels eines zuvor generierten zufälligen Randomisierungscodes. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der Dauer der Vorbehandlung mit CAB + RPV Q1M (0 Wochen / 1 bis 24 Wochen/ > 24 Wochen).

Die Studie war nicht verblindet, sowohl der behandelnde Arzt als auch der Patient hatten Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Medikation. Des Weiteren existieren keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung sowie keine sonstigen Aspekte, die für ein zusätzliches hohes Verzerrungpotenzial ursächlich wären.

Die offene Studiendurchführung allein führt nicht dazu, dass die Studie generell als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden sollte. Sofern sich dies auf Endpunktebene anders verhält, wird dies individuell bei den entsprechenden Endpunkten sowie in Anhang 4-F jeweils diskutiert.

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 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	**untersucht in Studie ATLAS-2M**
Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 96	ja
Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 96	ja
Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 96	ja
Veränderung des SF-12 gegenüber Baseline zu Woche 96	nein[a]
Veränderung des HAT-QoL-Score gegenüber Baseline zu Woche 96	nein[a]
Veränderung des HIVTSQ-Score gegenüber Baseline zu Woche 96	nein[a]
Mortalität bis Woche 96	ja
Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96	ja
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 96	ja
Unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 96	ja
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 96	ja
Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Therapieabbruch geführt hatten	ja
Inzidenz von CDC Klasse 3 Ereignissen bis Woche 96	ja
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Injektionsstelle bis Woche 96	ja
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatotoxizität bis Woche 96	ja
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 96	ja
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag bis Woche 96	ja
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Verlängerung bis Woche 96	ja
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropsychiatrische Ereignisse bis Woche 96	ja
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krämpfe bis Woche 96	ja
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gewichtszunahme bis Woche 96	ja
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Rhabdomyolyse bis Woche 96	ja
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Pankreatitis bis Woche 96	ja
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ereignisse, die den Kreatinin-Spiegel beeinflussen, bis Woche 96	ja
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ereignisse bzgl. der Sicherheit bei Schwangerschaft bis Woche 96	ja

[a] hier zusätzlich mit aufgeführt, da dieser Endpunkt bei der Studie für den indirekten Vergleich in Abschnitt 4.3.2.1 erhoben wurde.

4.3.1.3.1 Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 96 – 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 ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

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

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

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

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

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher

Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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

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

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

Tabelle 4-19: Operationalisierung von Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 96

Studie	Operationalisierung
ATLAS-2M	Die Responderrate (Rate des virologischen Erfolgs, d.h. VL < 50 Kopien/ml) zu Woche 96 wurde nach dem Snapshot-Algorithmus (der FDA) bestimmt. Die Klassifizierung Responder (virologischer Erfolg) / Non-Responder (virologisches Nichtansprechen) erfolgt durch den letzten verfügbaren Wert der Viruslast im jeweiligen Studienintervall (< 50 Kopien/ml oder ≥ 50 Kopien/ml), während der Patient unter Behandlung steht. In diesem Abschnitt werden die Responder dargestellt, während im nächsten Abschnitt die Non-Responder ausgewertet werden. Liegen in einem Studienintervall keine Daten zur Viruslast vor, kann ein Patient nicht als Responder eingestuft werden. Abhängig vom Grund des Fehlens des Werts wird der Patient als Non-Responder bzw. als Missing (z.B. aufgrund unerwünschter Ereignisse) gezählt. Patienten, die aus anderen Gründen als wegen unerwünschter Ereignisse die Studie abbrechen und deren Viruslast zu dem Zeitpunkt ≥ 50 Kopien/ml war, werden als Non-Responder gezählt. Ein Patient wird auch als Non-Responder gezählt, wenn er seine ART ändert, was laut Protokoll nicht zulässig ist. Im Anschluss an diese Operationalisierung ist der Snapshot-Algorithmus zusätzlich zum besseren Verständnis grafisch dargestellt. Die Analysen basieren auf der ITT-E Population der Gruppe 1 (Stratum der Patienten, die zuvor mit SOC-ART und noch nicht mit CAB+RPV behandelt wurden).

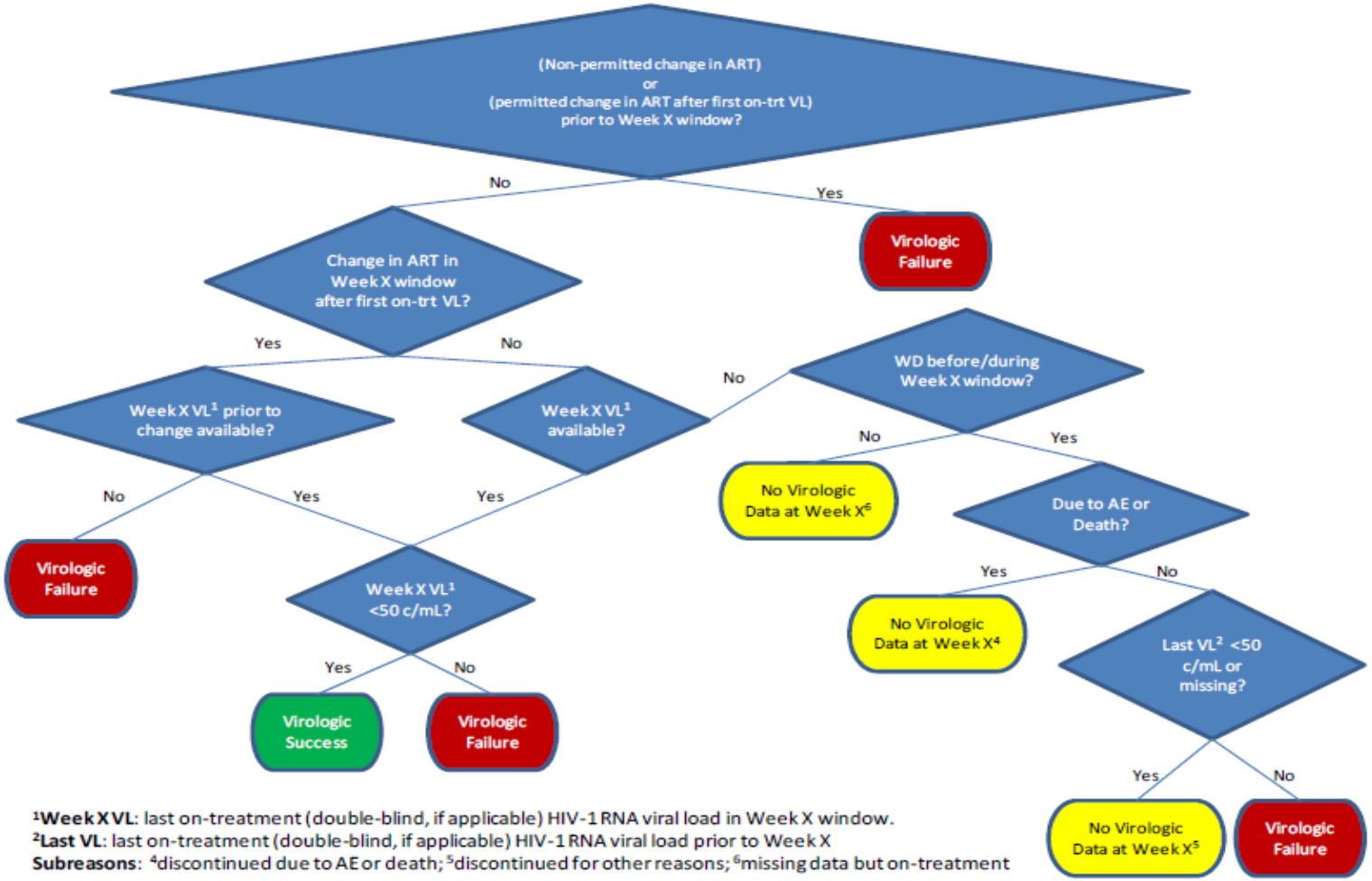


Abbildung 3: Snapshot-Algorithmus

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 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 96 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
ATLAS-2M	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie besitzt auf Studienebene niedriges Verzerrungspotenzial. Der Endpunkt wurde verblindet in einem zentralen Labor analysiert. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, es liegt somit keine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt hindeuten.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 96 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-21: Ergebnisse für Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 96 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**RR [95%-KI], p-Wert OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
	CAB+RPV Q2M	CAB+RPV Q1M	CAB+RPV Q2M	CAB+RPV Q1M	CAB+RPV Q2M vs. CAB+RPV Q1M
ATLAS-2M	327	327	294 (90)	288 (88)	1,02 [0,97; 1,08], p=0,454 1,21 [0,74; 1,97], p=0,454 1,83% [-2,96%; 6,63%], p=0,453

Quelle: Tabelle 2.02 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q2M = einmal alle zwei Monate, Q1M = einmal monatlich, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz

Die Raten der Patienten mit „virologischem Erfolg“, d.h. mit einer Viruslast < 50 Kopien/ml sind in beiden Therapiearmen vergleichbar und mit ca. 90 % sehr hoch. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

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 Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 96 – RCT

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

Tabelle 4-22: Operationalisierung von Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 96

Studie	Operationalisierung
ATLAS-2M	Die Rate der Patienten mit virologischem Nichtansprechen (≥ 50 Kopien/ml) zu Woche 96 wurde nach dem Snapshot-Algorithmus (der FDA) bestimmt. Die Klassifizierung Responder (virologischer Erfolg) / Non-Responder (virologisches Nichtansprechen) erfolgt durch den letzten verfügbaren Wert der Viruslast im jeweiligen Studienintervall (< 50 Kopien/ml oder ≥ 50 Kopien/ml), während der Patient unter Behandlung steht. In diesem Abschnitt werden die Non-Responder dargestellt, während im vorhergehenden Abschnitt die Responder ausgewertet werden. Liegen in einem Studienintervall keine Daten zur Viruslast vor, kann ein Patient nicht als Responder eingestuft werden. Abhängig vom Grund des Fehlens des Werts wird der Patient als Non-Responder bzw. als Missing (z.B. aufgrund unerwünschter Ereignisse) gezählt. Patienten, die aus anderen Gründen als wegen unerwünschter Ereignisse die Studie abbrechen und deren Viruslast zu dem Zeitpunkt ≥ 50 Kopien/ml war, werden als Non-Responder gezählt. Ein Patient wird auch als Non-Responder gezählt, wenn er seine ART ändert, was laut Protokoll nicht zulässig ist. Die Analysen basieren auf der ITT-E Population der Gruppe 1 (Stratum der Patienten, die zuvor mit SOC-ART und noch nicht mit CAB+RPV behandelt wurden).

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

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

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 96 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
ATLAS-2M	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie besitzt auf Studienebene niedriges Verzerrungspotenzial. Der Endpunkt wurde verblindet in einem zentralen Labor analysiert. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, es liegt somit keine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt hindeuten.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 96 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-24: Ergebnisse für Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 96 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**RR [95%-KI], p-Wert OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
	CAB+RPV Q2M	CAB+RPV Q1M	CAB+RPV Q2M	CAB+RPV Q1M	CAB+RPV Q2M vs. CAB+RPV Q1M
ATLAS-2M	327	327	8 (2)	5 (2)	1,60 [0,53; 4,84], p=0,406 1,62 [0,52; 4,99], p=0,405 0,92[-1,22%; 3,06%], p=0,400

Quelle: Tabelle 2.01 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q2M = einmal alle zwei Monate, Q1M = einmal monatlich, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz

Die Raten der Patienten mit „virologischem Nichtansprechen“, d.h. mit einer Viruslast ≥ 50 Kopien/ml sind in beiden Therapiearmen vergleichbar und mit zwei Prozent sehr niedrig. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.3 Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 96 – RCT

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

Tabelle 4-25: Operationalisierung von Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 96

Studie	Operationalisierung
ATLAS-2M	Die CD4+ Zellzahl wurde zu jedem Studienbesuch bestimmt. Dargestellt werden die mittleren Änderungen gegenüber Baseline zu Woche 96. Die Analysen basieren auf der ITT-E Population der Gruppe 1 (Stratum der Patienten, die zuvor mit SOC-ART und noch nicht mit CAB+RPV behandelt wurden). Für die mittleren Änderungen werden die Ergebnisse mittels MMRM (*Mixed Model for Repeated Measures*) angegeben, adjustiert für Visit, Baseline CD4+ Zellzahl und Behandlung×Visit. Zusätzlich wird Hedges‘ g als standardisiertes Effektmaß angegeben.

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 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 96 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
ATLAS-2M	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie besitzt auf Studienebene niedriges Verzerrungspotenzial. Der Endpunkt wurde verblindet in einem zentralen Labor analysiert. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, es liegt somit keine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt hindeuten.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 96 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-27: Ergebnisse für Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 96 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Deskriptive Analyse**					**Adjustierte Analyse: MMRM**	
	Baseline		**Woche 96**				
	N	**Mittelwert ± SD [/mm³]**	**N**	**Mittelwert ± SD [/mm³]**	**Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 96 Mittelwert ± SD [/mm³]**	**Mittlere Änderung zu Woche 96 Differenz[a] [95%-KI] [/mm³] p-Wert**	**Mittlere Änderung zu Woche 96 Hedges' g Differenz[a] [95%-KI] p-Wert**
ATLAS-2M							
CAB+RPV Q2M	327	688,6±266,0	282	707,3±263,3	26,2±169,4	12,25 [-16,61; 41,11] p=0,405	0,07 [-0,09; 0,24] p=0,401
CAB+RPV Q1M	327	741,0±288,8	280	731,1±273,4	0,0±197,2		

Quelle: Tabellen 2.03 und 2.04 in den Zusatzanalysen

[a] Differenz: CAB + RPV Q2M minus CAB + RPV Q1M

Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q2M = einmal alle zwei Monate, Q1M = einmal monatlich, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, MMRM = Mixed Model for Repeated Measures

MMRM: adjustiert für Visit, Baseline CD4+ Zellzahl, Behandlung×Visit.

Die mittlere Zahl der CD4+ Zellen verändert sich bei der einmonatigen Injektion kaum. Im Q2M-Arm steigt die mittlere Zahl um ca. 26 Zellen/mm^3 an. Sowohl die Veränderungen im zeitlichen Verlauf innerhalb der Behandlungsgruppen als auch der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen sind in dieser beobachteten Größenordnung immunologisch nicht relevant und auch nicht statistisch signifikant.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.4 Veränderung des HAT-QoL-Score gegenüber Baseline zu Woche 96 – RCT

Für den hier dargestellten relevanten Datenschnitt zu Woche 96 können keine Ergebnisse dargestellt werden, da in ATLAS-2M Daten zur Lebensqualität lediglich bis Woche 48 erhoben wurden. Ergebnisse zu Woche 48 inklusive eines indirekten Vergleichs sind in Anhang 4-I dargestellt.

4.3.1.3.5 Veränderung des HIVTSQ-Score gegenüber Baseline zu Woche 96 – RCT

Für den hier dargestellten relevanten Datenschnitt zu Woche 96 können keine Ergebnisse dargestellt werden, da in ATLAS-2M Daten zur Lebensqualität lediglich bis Woche 48 erhoben wurden. Ergebnisse zu Woche 48 inklusive eines indirekten Vergleichs sind in Anhang 4-I dargestellt.

4.3.1.3.6 Mortalität bis Woche 96 – RCT

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

Tabelle 4-28: Operationalisierung von Mortalität bis Woche 96

Studie	Operationalisierung
ATLAS-2M	Anzahl der Patienten, die als Todesfälle im Rahmen der Studie bis Woche 96 gemeldet wurden. Als Effektschätzer für dichotome Endpunkte werden das relative Risiko, Odds Ratio und die Risikodifferenz mit den jeweiligen 95%-Konfidenzintervallen und p-Werten dargestellt. Die Analysen basieren auf der *Safety-Population* der Gruppe 1 (Stratum der Patienten, die zuvor mit SOC-ART und noch nicht mit CAB+RPV behandelt wurden).

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

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

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität bis Woche 96 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
ATLAS-2M	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie besitzt auf Studienebene niedriges Verzerrungspotenzial. Der Endpunkt wurde vom Prüfarzt dokumentiert, der unverblindet bzgl. der Behandlungsgruppe war. Diese Tatsache hat jedoch bei diesem objektiv erhobenen Endpunkt keine Auswirkungen auf ein mögliches erhöhtes Verzerrungspotenzial. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, es liegt keine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt hindeuten.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität bis Woche 96 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-30: Ergebnisse für Mortalität bis Woche 96 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**RR [95%-KI], p-Wert OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
	CAB+RPV Q2M	CAB+RPV Q1M	CAB+RPV Q2M	CAB+RPV Q1M	CAB+RPV Q2M vs. CAB+RPV Q1M
ATLAS-2M	327	327	0 (0)	0 (0)	- - -

Quelle: Tabelle 3.25 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q2M = einmal alle zwei Monate, Q1M = einmal monatlich, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz

Es sind keine Todesfälle aufgetreten.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.7 Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 – RCT

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

Tabelle 4-31: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen bis Woche 96

Studie	Operationalisierung
ATLAS-2M	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) im Rahmen der Studie bis Woche 96 gemeldet wurde. Als Effektschätzer für dichotome Endpunkte werden das relative Risiko, Odds Ratio und die Risikodifferenz mit den jeweiligen 95%-Konfidenzintervallen und p-Werten dargestellt. Die Analysen basieren auf der *Safety-Population* der Gruppe 1 (Stratum der Patienten, die zuvor mit SOC-ART und noch nicht mit CAB+RPV behandelt wurden). Detaillierte Analysen zu den Ereignissen nach Schweregrad sind den Zusatzanalysen (Anhang 4-G) zu entnehmen.

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 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 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
ATLAS-2M	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie besitzt auf Studienebene niedriges Verzerrungspotenzial. Der Endpunkt wurde vom Prüfarzt dokumentiert, der unverblindet bzgl. der Behandlungsgruppe war. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, es liegt keine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Es existieren keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt hindeuten. Bei diesem Endpunkt werden alle Ereignisse unabhängig von ihrem Schweregrad berichtet und gezählt. Durch die offene Studiendurchführung kann das Vorliegen eines Reporting-Bias nicht ausgeschlossen werden. Daher wird ein potenziell erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt gesehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-33: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**RR [95%-KI], p-Wert OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
	CAB+RPV Q2M	CAB+RPV Q1M	CAB+RPV Q2M	CAB+RPV Q1M	CAB+RPV Q2M vs. CAB+RPV Q1M
ATLAS-2M	327	327	311 (95)	318 (97)	0,98 [0,95; 1,01], p=0,154 0,55 [0,24; 1,26], p=0,159 -2,14% [-5,08%; 0,79%], p=0,153

Quelle: Tabelle 3.01 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q2M = einmal alle zwei Monate, Q1M = einmal monatlich, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz

Die Rate der Patienten mit unerwünschten Ereignissen ist mit 95 % bzw. 97 % in beiden Therapiearmen vergleichbar. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Therapien vor.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.8 Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 96 – RCT

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

Tabelle 4-34: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT bis Woche 96

Studie	Operationalisierung
ATLAS-2M	Anzahl der Patienten, für die pro SOC bzw. PT mindestens ein unerwünschtes Ereignis im Rahmen der Studie bis Woche 96 gemeldet wurde. In diesem Abschnitt werden die Anzahlen und Raten sowie die relativen Risiken (inkl. 95%-Konfidenzintervall) der Patienten pro SOC bzw. PT dargestellt, falls die Patientenzahl mit Ereignissen in beiden Studienarmen insgesamt mind. 10 beträgt. Darüber hinaus sind für alle SOC und PT jeweils insgesamt und nach Schweregrad die Effektschätzer (relatives Risiko, Odds Ratio und Risikodifferenz) mit den jeweiligen 95%-Konfidenzintervallen und p-Werten in den Zusatzanalysen (Anhang 4-G) dargestellt. Die Analysen basieren auf der *Safety-Population* der Gruppe 1 (Stratum der Patienten, die zuvor mit SOC-ART und noch nicht mit CAB+RPV behandelt wurden).

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

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

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 96 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
ATLAS-2M	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie besitzt auf Studienebene niedriges Verzerrungspotenzial. Der Endpunkt wurde vom Prüfarzt dokumentiert, der unverblindet bzgl. der Behandlungsgruppe war. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, es liegt keine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Es existieren keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt hindeuten. Bei diesem Endpunkt werden alle Ereignisse unabhängig von ihrem Schweregrad berichtet und gezählt. Durch die offene

Studiendurchführung kann das Vorliegen eines Reporting-Bias nicht ausgeschlossen werden. Daher wird ein potenziell erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt gesehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-36: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 96 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ATLAS-2M	**Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)**		**Relatives Risiko[a] CAB+RPV Q2M vs. CAB+RPV Q1M**
SOC **PT**	**CAB+RPV Q2M N=327**	**CAB+RPV Q1M N=327**	**RR [95%-KI], p-Wert**
General disorders and administration site conditions			
any	287 (88%)	279 (85%)	1,03 [0,97; 1,09], p=0,360
Injection site pain	273 (83%)	261 (80%)	1,05 [0,97; 1,12], p=0,226
Injection site nodule	41 (13%)	79 (24%)	**0,52 [0,37; 0,73], p<0,001**
Injection site discomfort	28 (9%)	35 (11%)	0,80 [0,50; 1,28], p=0,355
Injection site induration	28 (9%)	35 (11%)	0,80 [0,50; 1,28], p=0,355
Pyrexia	26 (8%)	36 (11%)	0,72 [0,45; 1,17], p=0,184
Injection site swelling	27 (8%)	23 (7%)	1,17 [0,69; 2,00], p=0,557
Fatigue	14 (4%)	29 (9%)	**0,48 [0,26; 0,90], p=0,021**
Injection site pruritus	11 (3%)	24 (7%)	**0,46 [0,23; 0,92], p=0,028**
Influenza like illness	10 (3%)	17 (5%)	0,59 [0,27; 1,27], p=0,175
Injection site erythema	12 (4%)	14 (4%)	0,86 [0,40; 1,82], p=0,689
Asthenia	14 (4%)	10 (3%)	1,40 [0,63; 3,11], p=0,408
Chills	14 (4%)	8 (2%)	1,75 [0,74; 4,12], p=0,200
Injection site bruising	11 (3%)	11 (3%)	1,00 [0,44; 2,27], p=1,000
Pain	8 (2%)	8 (2%)	1,00 [0,38; 2,63], p=1,000
Malaise	7 (2%)	8 (2%)	0,88 [0,32; 2,39], p=0,794
Injection site haematoma	2 (<1%)	12 (4%)	**0,17 [0,04; 0,74], p=0,018**
Injection site warmth	6 (2%)	6 (2%)	1,00 [0,33; 3,07], p=1,000
Chest pain	4 (1%)	6 (2%)	0,67 [0,19; 2,34], p=0,527
Discomfort	6 (2%)	4 (1%)	1,50 [0,43; 5,27], p=0,527

Infections and infestations			
any	216 (66%)	239 (73%)	0,90 [0,82; 1,001], p=0,051
Nasopharyngitis	61 (19%)	66 (20%)	0,92 [0,68; 1,26], p=0,621
Upper respiratory tract infection	45 (14%)	66 (20%)	**0,68 [0,48; 0,96], p=0,030**
Gastroenteritis	16 (5%)	31 (9%)	**0,52 [0,29; 0,93], p=0,026**
Syphilis	18 (6%)	22 (7%)	0,82 [0,45; 1,50], p=0,515
Influenza	18 (6%)	13 (4%)	1,38 [0,69; 2,78], p=0,360
Bronchitis	14 (4%)	16 (5%)	0,88 [0,43; 1,76], p=0,709
Pharyngitis	12 (4%)	18 (6%)	0,67 [0,33; 1,36], p=0,266
Gonorrhoea	13 (4%)	13 (4%)	1,00 [0,47; 2,12], p=1,000
Sinusitis	10 (3%)	12 (4%)	0,83 [0,37; 1,90], p=0,665
Viral infection	8 (2%)	14 (4%)	0,57 [0,24; 1,34], p=0,200
Chlamydial infection	12 (4%)	8 (2%)	1,50 [0,62; 3,62], p=0,367
Urinary tract infection	10 (3%)	9 (3%)	1,11 [0,46; 2,70], p=0,816
Conjunctivitis	9 (3%)	9 (3%)	1,00 [0,40; 2,49], p=1,000
Respiratory tract infection viral	8 (2%)	10 (3%)	0,80 [0,32; 2,00], p=0,633
Proctitis gonococcal	7 (2%)	9 (3%)	0,78 [0,29; 2,06], p=0,614
Tonsillitis	5 (2%)	11 (3%)	0,45 [0,16; 1,29], p=0,140
Anal chlamydia infection	9 (3%)	6 (2%)	1,50 [0,54; 4,17], p=0,437
Respiratory tract infection	8 (2%)	7 (2%)	1,14 [0,42; 3,12], p=0,794
Oral herpes	3 (<1%)	11 (3%)	**0,27 [0,08; 0,97], p=0,045**
Urethritis	5 (2%)	9 (3%)	0,56 [0,19; 1,64], p=0,287
Folliculitis	6 (2%)	7 (2%)	0,86 [0,29; 2,52], p=0,780
Oropharyngeal gonococcal infection	6 (2%)	7 (2%)	0,86 [0,29; 2,52], p=0,780
Rhinitis	5 (2%)	8 (2%)	0,63 [0,21; 1,89], p=0,405
Herpes zoster	5 (2%)	7 (2%)	0,71 [0,23; 2,23], p=0,562
Gastroenteritis viral	4 (1%)	7 (2%)	0,57 [0,17; 1,93], p=0,368
Viral upper respiratory tract infection	2 (<1%)	8 (2%)	0,25 [0,05; 1,17], p=0,078

Gastrointestinal disorders			
any	89 (30%)	123 (38%)	**0,80 [0,64; 0,99], p=0,040**
Diarrhoea	33 (10%)	37 (11%)	0,89 [0,57; 1,39], p=0,613
Nausea	10 (3%)	22 (7%)	**0,45 [0,22; 0,94], p=0,035**
Haemorrhoids	4 (1%)	16 (5%)	**0,25 [0,08; 0,74], p=0,012**
Constipation	3 (<1%)	16 (5%)	**0,19 [0,06; 0,64], p=0,007**
Dyspepsia	8 (2%)	11 (3%)	0,73 [0,30; 1,78], p=0,487
Toothache	7 (2%)	10 (3%)	0,70 [0,27; 1,82], p=0,464
Abdomial pain	8 (2%)	8 (2%)	1,00 [0,38; 2,63], p=1,000
Gastrooesophageal reflux disease	6 (2%)	7 (2%)	0,86 [0,29; 2,52], p=0,780
Apdomial distension	8 (2%)	4 (1%)	2,00 [0,61; 6,58], p=0,254
Abdomial pain upper	3 (<1%)	7 (2%)	0,43 [0,11; 1,64], p=0,217
Vomiting	6 (2%)	4 (1%)	1,50 [0,43; 5,27], p=0,527
Musculoskeletal and connective tissue disorders			
any	91 (28%)	113 (35%)	0,81 [0,64; 1,01], p=0,065
Back pain	27 (8%)	32 (10%)	0,84 [0,52; 1,38], p=0,496
Arthralgia	21 (6%)	25 (8%)	0,84 [0,48; 1,47], p=0,541
Pain in extremity	11 (3%)	22 (7%)	0,50 [0,25; 1,01], p=0,055
Myalgia	10 (3%)	11 (3%)	0,91 [0,39; 2,11], p=1,825
Musculoskeletal pain	8 (2%)	7 (2%)	1,14 [0,42; 3,12], p=0,794
Muscle spasm	3 (<1%)	7 (2%)	0,43 [0,11; 1,64], p=0,217
Musculoskeletal chest pain	6 (2%)	4 (1%)	1,50 [0,43; 5,27], p=0,527
Skin and subcutaneous tissue disorders			
any	74 (23%)	84 (26%)	0,88 [0,67; 1,16], p=0,362
Pruitus	12 (4%)	10 (3%)	1,20 [0,53; 2,74], p=0,665
Rash	10 (3%)	11 (3%)	0,91 [0,39; 2,11], p=0,825
Eczema	7 (2%)	13 (4%)	0,54 [0,22; 1,33], p=0,180
Skin lesion	7 (2%)	4 (1%)	1,75 [0,52; 5,92], p=0,368
Acne	2 (<1%)	8 (2%)	0,25 [0,05; 1,17], p=0,078
Dermatitis	4 (1%)	6 (2%)	0,67 [0,19; 2,34], p=0,527

Nervous system disorders			
any	65 (20%)	76 (23%)	0,86 [0,64; 1,15], p=0,296
Headache	30 (9%)	34 (10%)	0,88 [0,55; 1,41], p=0,599
Dizziness	17 (5%)	14 (4%)	1,21 [0,61; 2,42], p=0,582
Presyncope	3 (<1%)	8 (2%)	0,38 [0,10; 1,40], p=0,145
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders			
any	52 (16%)	77 (24%)	**0,68 [0,49; 0,93], p=0,015**
Cough	21 (6%)	27 (8%)	0,78 [0,45; 1,35], p=0,370
Oropharyngeal pain	11 (3%)	19 (6%)	0,58 [0,28; 1,20], p=0,140
Rhinitis allergic	6 (2%)	10 (3%)	0,60 [0,22; 1,63], p=0,317
Nasal congestion	5 (2%)	9 (3%)	0,56 [0,19; 1,64], p=0,287
Sinus congestion	3 (<1%)	8 (2%)	0,38 [0,10; 1,40], p=0,145
Injury, poisoning and procedural complications			
any	34 (13%)	77 (24%)	**0,56 [0,40; 0,78], p<0,001**
Contusion	6 (2%)	8 (2%)	0,75 [0,26; 2,14], p=0,590
Ligament sprain	4 (1%)	9 (3%)	0,44 [0,14; 1,43], p=0,173
Arthropod bite	2 (<1%)	10 (3%)	**0,20 [0,04; 0,91], p=0,037**
Exposure to communicalbe disease	4 (1%)	8 (2%)	0,50 [0,15; 1,64], p=0,254
Muscle strain	3 (<1%)	9 (3%)	0,33 [0,09; 1,22], p=0,097
Limb injury	7 (2%)	4 (1%)	1,75 [0,52; 5,92], p=0,368
Psychiatric disorders			
any	53 (16%)	56 (17%)	0,95 [0,67; 1,33], p=0,753
Insomnia	15 (5%)	21 (6%)	0,71 [0,37; 1,36], p=0,306
Anxiety	20 (6%)	12 (4%)	1,67 [0,83; 3,35], p=0,152
Depression	6 (2%)	8 (2%)	0,75 [0,26; 2,14], p=0,590
Investigations			
any	24 (7%)	41 (13%)	**0,59 [0,36; 0,95], p=0,029**
Weight increased	5 (2%)	7 (2%)	0,71 [0,23; 2,23], p=0,562

Neoplasms benign, malignant and unspecified any Anogenital warts Skin papilloma	 18 (6%) 5 (2%) 3 (<1%)	 29 (9%) 12 (4%) 8 (2%)	 0,62 [0,35; 1,10], p=0,100 0,42 [0,15; 1,17], p=0,096 0,38 [0,10; 1,40], p=0,145
Reproductive system and breast disorders any Erectile dysfunction	 26 (8%) 7 (2%)	 21 (6%) 6 (2%)	 1,24 [0,71; 2,16], p=0,450 1,17 [0,40; 3,43], p=0,780
Vascular disorders any Hypertension	 19 (6%) 12 (4%)	 19 (6%) 11 (3%)	 1,00 [0,54; 1,85], p=1,000 1,09 [0,49; 2,44], p=0,832
Renal and urinary disorders **any** Dysuria	 9 (3%) 3 (<1%)	 28 (9%) 9 (3%)	 **0,32 [0,15; 0,67], p=0,002** 0,33 [0,09; 1,22], p=0,097
Metabolism and nutrition disorders any	 18 (6%)	 17 (5%)	 1,06 [0,56 2,02], p=0,862
Eye disorders any	 14 (4%)	 20 (6%)	 0,70 [0,36; 1,36], p=0,294
Ear and labyrinth disorders any	 10 (3%)	 16 (5%)	 0,63 [0,29; 1,36], p=0,235
Immune system disorders any Seasonal allergy	 13 (4%) 8 (2%)	 13 (4%) 6 (2%)	 1,00 [0,47; 2,12], p=1,000 1,33 [0,47; 3,80], p=0,590
Blood and lymphatic system disorders any	 9 (3%)	 11 (3%)	 0,82 [0,34; 1,95], p=0,650
Cardiac disorders any	 6 (2%)	 11 (3%)	 0,55 [0,20; 1,46], p=0,227

Quelle: Tabelle 3.01 in den Zusatzanalysen

[a] Weitere Effektschätzer (Odds Ratio, Risikodifferenz) sind in den Zusatzanalysen enthalten.

Abkürzungen: SOC = System Organ Class, PT = Preferred Term, CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q1M = einmal monatlich, Q2M = alle zwei Monate, RR = Relatives Risiko

Es liegen insgesamt für einige Kategorien unerwünschter Ereignisse auf der SOC bzw. PT-Ebene – unabhängig vom Schweregrad - statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Therapiearmen vor. Alle beobachteten Unterschiede sind statistisch signifikant zugunsten von Q2M – und zwar für die folgenden SOC bzw. PT:

- *Injection site nodule* (PT), p < 0,001
- *Fatigue* (PT), p = 0,021
- *Injection site pruritus* (PT), p = 0,028
- *Injection site haematoma* (PT), p = 0,018
- *Upper respiratory tract infection* (PT), p = 0,030
- *Gastroenteritis* (PT), p = 0,026
- *Oral herpes (PT)*, p = 0,045
- *Gastrointestinal disorders* (SOC), p = 0,040
- *Nausea* (PT), p = 0,035
- *Haemorrhoids* (PT), p = 0,012
- *Constipation* (PT), p = 0,007
- *Respiratory, thoracic and mediastinal disorders* (SOC), p = 0,015
- *Injury, poisoning and procedural complications* (SOC), p < 0,001
- *Arthropod bite* (PT), p = 0,037
- *Investigations* (SOC), p = 0,029
- *Renal and urinary disorders* (SOC), p = 0,002.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.9 Unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 96 – RCT

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

Tabelle 4-37: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis Woche 96

Studie	Operationalisierung
ATLAS-2M	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) von Grad 3 oder 4 im Rahmen der Studie bis Woche 96 gemeldet wurde. Die Klassifizierung des Schweregrads erfolgte durch die Beurteilung des Prüfarztes anhand der DAIDS (*Division of AIDS*) Toxizitätsskala. Grad 3 bzw. Grad 4 entspricht demnach dem Schweregrad „schwer" bzw. „potenziell lebensbedrohlich“. Als Effektschätzer für dichotome Endpunkte werden das relative Risiko, Odds Ratio und die Risikodifferenz mit den jeweiligen 95%-Konfidenzintervallen und p-Werten dargestellt. Die Analysen basieren auf der *Safety-Population* der Gruppe 1 (Stratum der Patienten, die zuvor mit SOC-ART und noch nicht mit CAB+RPV behandelt wurden). Detaillierte Analysen zu den Ereignissen nach SOC und PT sind den Zusatzanalysen (Anhang 4-G) zu entnehmen.

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 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 96 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
ATLAS-2M	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie besitzt auf Studienebene niedriges Verzerrungspotenzial. Der Endpunkt wurde vom Prüfarzt dokumentiert, der unverblindet bzgl. der Behandlungsgruppe war. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, es liegt keine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt hindeuten. Trotz der bereits erläuterten a

priori bestehenden Ungleichheit zwischen beiden Behandlungsgruppen hinsichtlich der Beurteilung von unerwünschten Ereignissen bei dem offenem Studiendesign, wird bei unerwünschten Ereignissen vom Schweregrad 3 oder 4 nicht von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen, da hier eine im Vergleich zu weniger schweren unerwünschten Ereignissen noch genauere kausale Berücksichtigung der Umstände bei der Beurteilung durch den Prüfarzt sowie das Einbeziehen von Plausibilitätsargumenten vorausgesetzt werden kann.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 96 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-39: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 96 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**RR [95%-KI], p-Wert OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
	CAB+RPV Q2M	CAB+RPV Q1M	CAB+RPV Q2M	CAB+RPV Q1M	CAB+RPV Q2M vs. CAB+RPV Q1M
ATLAS-2M	327	327	34 (10)	43 (13)	0,79 [0,52; 1,21], p=0,276 0,77 [0,48; 1,24], p=0,276 -2,75% [-7,69%; 2,18%], p=0,274

Quelle: Tabelle 3.02 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q2M = einmal alle zwei Monate, Q1M = einmal monatlich, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz

Die Rate der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 ist im Q1M-Arm um drei Prozentpunkte höher als im Q2M-Arm (13 % vs. 10 %). Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.10 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 – RCT

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

Tabelle 4-40: Operationalisierung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bis Woche 96

Studie	Operationalisierung
ATLAS-2M	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) im Rahmen der Studie bis Woche 96 gemeldet wurde. Ein SUE ist definiert als UE, für welches mindestens eines der folgenden Umstände zutrifft: • Tod (s. unten) • unmittelbar lebensbedrohliche Situation • nötige Hospitalisierung bzw. Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts • resultierende Behinderung bzw. Invalidität • kongenitale Anomalie / Geburtsfehler • klinisch relevantes Ereignis (z.B. medizinische Intervention, um eine der obigen Konsequenzen zu verhindern) • assoziierte Leberverletzung und verschlechterte Leberfunktion Todesfälle, die im Rahmen der Studienteilnahme aufgetreten sind, werden in der vorliegenden Operationalisierung nicht gezählt (s. hierzu eigenen Endpunkt zur Mortalität). Als Effektschätzer für dichotome Endpunkte werden das relative Risiko, Odds Ratio und die Risikodifferenz mit den jeweiligen 95%-Konfidenzintervallen und p-Werten dargestellt. Die Analysen basieren auf der *Safety-Population* der Gruppe 1 (Stratum der Patienten, die zuvor mit SOC-ART und noch nicht mit CAB+RPV behandelt wurden). Detaillierte Analysen zu den Ereignissen nach SOC und PT sind den Zusatzanalysen (Anhang 4-G) zu entnehmen.

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 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 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
ATLAS-2M	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie besitzt auf Studienebene niedriges Verzerrungspotenzial. Der Endpunkt wurde vom Prüfarzt dokumentiert, der unverblindet bzgl. der Behandlungsgruppe war. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, es liegt keine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt hindeuten. Trotz der bereits erläuterten a priori bestehenden Ungleichheit zwischen beiden Behandlungsgruppen hinsichtlich der Beurteilung von unerwünschten Ereignissen bei dem offenem Studiendesign, wird bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen nicht von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen, da hier eine im Vergleich zu weniger schweren unerwünschten Ereignissen noch genauere kausale Berücksichtigung der Umstände bei der Beurteilung durch den Prüfarzt sowie das Einbeziehen von Plausibilitätsargumenten vorausgesetzt werden kann.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-42: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**RR [95%-KI], p-Wert OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
	CAB+RPV Q1M	CAR	CAB+RPV Q1M	CAR	CAB+RPV Q1M vs. CAR
FLAIR	327	327	22 (7)	16 (5)	1,38 [0,74; 2,57], p=0,318 1,40 [0,72; 2,72], p=0,318 1,83% [-1,75%; 5,42%], p=0,316

Quelle: Tabelle 3.03 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q1M = einmal monatlich, CAR = current antiretroviral therapy, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz

Die Raten der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen sind insgesamt gering und im Q2M-Arm um zwei Prozentpunkte höher als im Q1M-Arm (7 % vs. 5 %). Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.11 Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Therapieabbruch geführt hatten – RCT

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

Tabelle 4-43: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen bis Woche 96, die zum Therapieabbruch geführt hatten

Studie	Operationalisierung
ATLAS-2M	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE), das zum Therapieabbruch geführt hatte, im Rahmen der Studie bis Woche 96 gemeldet wurde. Als Effektschätzer für dichotome Endpunkte werden das relative Risiko, Odds Ratio und die Risikodifferenz mit den jeweiligen 95%-Konfidenzintervallen und p-Werten dargestellt. Die Analysen basieren auf der *Safety-Population* der Gruppe 1 (Stratum der Patienten, die zuvor mit SOC-ART und noch nicht mit CAB+RPV behandelt wurden). Detaillierte Analysen zu den Ereignissen nach SOC und PT sind den Zusatzanalysen (Anhang 4-G) zu entnehmen.

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 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Therapieabbruch geführt hatten, 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
ATLAS-2M	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie besitzt auf Studienebene niedriges Verzerrungspotenzial. Der Endpunkt wurde vom Prüfarzt dokumentiert, der unverblindet bzgl. der Behandlungsgruppe war. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, es liegt keine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Es existieren keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt hindeuten. Bei diesem Endpunkt werden alle Ereignisse unabhängig von ihrem Schweregrad berichtet und gezählt. Durch die offene

Studiendurchführung kann das Vorliegen eines Reporting-Bias nicht ausgeschlossen werden. Daher wird ein potenziell erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt gesehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Therapieabbruch geführt hatten, für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-45: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Therapieabbruch geführt hatten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**RR [95%-KI], p-Wert OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
	CAB+RPV Q2M	CAB+RPV Q1M	CAB+RPV Q2M	CAB+RPV Q1M	CAB+RPV Q2M vs. CAB+RPV Q1M
ATLAS-2M	327	327	14 (4)	15 (5)	0,93 [0,46; 1,90], p=0,849 0,93 [0,44; 1,96], p=0,849 -0,31% [-3,46%; 2,85%], p=0,849

Quelle: Tabelle 3.04 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q2M = einmal alle zwei Monate, Q1M = einmal monatlich, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz

Die Raten der Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die über zwei Jahre zum Therapieabbruch geführt hatten, sind gering und vergleichbar in beiden Therapiearmen (4 % bzw. 5 %). Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.12 Inzidenz von CDC Klasse 3 Ereignissen bis Woche 96 – RCT

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

Tabelle 4-46: Operationalisierung von Inzidenz von CDC Klasse 3 Ereignissen bis Woche 96

Studie	Operationalisierung
ATLAS-2M	Das CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) hat 2014 eine Einteilung der HIV-Infektion definiert, die das Fortschreiten der Infektion bzw. Erkrankung in vier Klassen (0 bis 3) einteilt (18). Klasse 0 steht hierbei für das frühe Infektionsstadium, bei welchem ein negativer HIV-Laborbefund ≤ 180 Tage vor dem positiven HIV-Laborbefund vorlag. Die Klassen 1 bis 3 sind jeweils durch die CD4+ Zellzahl bzw. das Vorliegen von mind. einer AIDS-definierenden Erkrankung definiert. Für Patienten ab 6 Jahren gelten folgende Kriterien: - Klasse 1: CD4+ Zellzahl ≥ 500/µl oder ≥ 26 % der gesamten Leukozytenzahl - Klasse 2: CD4+ Zellzahl 200 - 499/µl oder 14 % bis 25 % der gesamten Leukozytenzahl - Klasse 3: CD4+ Zellzahl < 200/µl oder < 14 % der gesamten Leukozytenzahl oder Vorliegen mind. einer AIDS-definierenden Erkrankung. Als Effektschätzer werden relatives Risiko, Odds Ratio und Risikodifferenz für die Patienten mit Klasse 3 Ereignissen zu Woche 96 angegeben. Die Analysen basieren auf der *Safety-Population* der Gruppe 1 (Stratum der Patienten, die zuvor mit SOC-ART und noch nicht mit CAB+RPV behandelt wurden).

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

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

Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Inzidenz von CDC Klasse 3 Ereignissen bis Woche 96 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
ATLAS-2M	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie besitzt auf Studienebene niedriges Verzerrungspotenzial. Der Endpunkt wurde verblindet in einem zentralen Labor analysiert bzw. das Vorliegen von AIDS-defnierenden Erkrankungen mittels objektiver Diagnosen bestimmt. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, es liegt somit keine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt hindeuten.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Inzidenz von CDC Klasse 3 Ereignissen bis Woche 96 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für Inzidenz von CDC Klasse 3 Ereignissen bis Woche 96 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**RR [95%-KI], p-Wert OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
	CAB+RPV Q2M	CAB+RPV Q1M	CAB+RPV Q2M	CAB+RPV Q1M	CAB+RPV Q2M vs. CAB+RPV Q1M
ATLAS-2M	327	327	1 (<1)	2 (<1)	0,50 [0,05; 5,49], p=0,571 0,50 [0,05; 5,52], p=0,571 -0.31% [-1,34%; 0,73%], p=0,563

Quelle: Tabelle 3.26 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q2M = einmal alle zwei Monate, Q1M = einmal monatlich, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz

Im Q1M-Arm sind zwei Ereignisse der CDC Klasse 3 neu aufgetreten, im Q2M-Arm eines.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.13 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Injektionsstelle bis Woche 96 – 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 unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Reaktionen an der Injektionsstelle bis Woche 96

Studie	Operationalisierung
ATLAS-2M	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse dieser Kategorie im Rahmen der Studie bis Woche 96 gemeldet wurde. Eine Dokumentation der Definition der unerwünschten Ereignisse ist dem Appendix des Analyseplans für die *Integrated Summary of Safety and Efficacy* (27) zu entnehmen. Die Analysen basieren auf der *Safety-Population* der Gruppe 1 (Stratum der Patienten, die zuvor mit SOC-ART und noch nicht mit CAB+RPV behandelt wurden). Detaillierte Analysen zu den Ereignissen nach Schweregrad (nicht schwer, schwer bzw. schwerwiegend) sind den Zusatzanalysen (Anhang 4-G) zu entnehmen.

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 unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Injektionsstelle bis Woche 96 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
ATLAS-2M	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie besitzt auf Studienebene niedriges Verzerrungspotenzial. Der Endpunkt wurde vom Prüfarzt dokumentiert, der unverblindet bzgl. der Behandlungsgruppe war. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, es liegt keine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Es existieren keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt hindeuten. Bei diesem Endpunkt werden alle Ereignisse unabhängig von ihrem Schweregrad berichtet und gezählt. Durch die offene

Studiendurchführung kann das Vorliegen eines Reporting-Bias nicht ausgeschlossen werden. Daher wird ein potenziell erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt gesehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Injektionsstelle bis Woche 96 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 unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Injektionsstelle bis Woche 96 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**RR [95%-KI], p-Wert OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
	CAB+RPV Q2M	CAB+RPV Q1M	CAB+RPV Q2M	CAB+RPV Q1M	CAB+RPV Q2M vs. CAB+RPV Q1M
ATLAS-2M	327	327	285 (87)	271 (83)	1,05 [0,99; 1,12], p=0,126 1,40 [0,91; 2,16], p=0,126 4,28% [-1,18%; 9,74%], p=0,124

Quelle: Tabelle 3.05 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q2M = einmal alle zwei Monate, Q1M = einmal monatlich, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz

Die Rate der Patienten mit Reaktionen an der Injektionsstelle ist mit Werten zwischen 80 % und 90 % in beiden Therapiearmen vergleichbar. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Therapien vor.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.14 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatotoxizität bis Woche 96 – RCT

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

Tabelle 4-52: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Hepatotoxizität bis Woche 96

Studie	Operationalisierung
ATLAS-2M	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse dieser Kategorie im Rahmen der Studie bis Woche 96 gemeldet wurde. Eine Dokumentation der Definition der unerwünschten Ereignisse ist dem Appendix des Analyseplans für die *Integrated Summary of Safety and Efficacy* (27) zu entnehmen. Die Analysen basieren auf der *Safety-Population* der Gruppe 1 (Stratum der Patienten, die zuvor mit SOC-ART und noch nicht mit CAB+RPV behandelt wurden). Detaillierte Analysen zu den Ereignissen nach Schweregrad (nicht schwer, schwer bzw. schwerwiegend) sind den Zusatzanalysen (Anhang 4-G) zu entnehmen.

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 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatotoxizität bis Woche 96 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
ATLAS-2M	niedrig	Nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie besitzt auf Studienebene niedriges Verzerrungspotenzial. Der Endpunkt wurde vom Prüfarzt dokumentiert, der unverblindet bzgl. der Behandlungsgruppe war. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, es liegt keine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Es existieren keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt hindeuten. Bei diesem Endpunkt werden alle Ereignisse unabhängig von ihrem Schweregrad berichtet und gezählt. Durch die offene

Studiendurchführung kann das Vorliegen eines Reporting-Bias nicht ausgeschlossen werden. Daher wird ein potenziell erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt gesehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatotoxizität bis Woche 96 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatotoxizität bis Woche 96 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**RR [95%-KI], p-Wert OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
	CAB+RPV Q2M	CAB+RPV Q1M	CAB+RPV Q2M	CAB+RPV Q1M	CAB+RPV Q2M vs. CAB+RPV Q1M
ATLAS-2M	327	327	1 (<1)	1 (<1)	1,00 [0,06; 15,92], p=1,000 1,00 [0,06; 16,06], p=1,000 0,00% [-0,85%; 0,85%], p=1,000

Quelle: Tabelle 3.06 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q2M = einmal alle zwei Monate, Q1M = einmal monatlich, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz

Es wurde in beiden Therapiearmen jeweils ein Ereignis der Hepatotoxizität gemeldet.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.15 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 96 – RCT

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

Tabelle 4-55: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 96

Studie	Operationalisierung
ATLAS-2M	Anzahl der Patienten, für die im Rahmen der Studie bis Woche 96 eine Hypersensitivitätsreaktion gemeldet wurde, die laut Studienprotokoll zum Studienabbruch geführt hatte. Die Analysen basieren auf der *Safety-Population* der Gruppe 1 (Stratum der Patienten, die zuvor mit SOC-ART und noch nicht mit CAB+RPV behandelt wurden). Detaillierte Analysen zu den Ereignissen nach Schweregrad (nicht schwer, schwer bzw. schwerwiegend) sind ggf. den Zusatzanalysen (Anhang 4-G) zu entnehmen.

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 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 96 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
ATLAS-2M	niedrig	Nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie besitzt auf Studienebene niedriges Verzerrungspotenzial. Der Endpunkt wurde vom Prüfarzt dokumentiert, der unverblindet bzgl. der Behandlungsgruppe war. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, es liegt keine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Es existieren keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt hindeuten. Bei diesem Endpunkt werden alle Ereignisse unabhängig von ihrem Schweregrad berichtet und gezählt. Durch die offene

Studiendurchführung kann das Vorliegen eines Reporting-Bias nicht ausgeschlossen werden. Daher wird ein potenziell erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt gesehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 96 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-57: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 96 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**RR [95%-KI], p-Wert OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
	CAB+RPV Q2M	CAB+RPV Q1M	CAB+RPV Q2M	CAB+RPV Q1M	CAB+RPV Q2M vs. CAB+RPV Q1M
ATLAS-2M	327	327	0 (0)	2 (<1)	NA NA NA

Quelle: Tabelle 3.07 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q2M = einmal alle zwei Monate, Q1M = einmal monatlich, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz, NA = nicht berechenbar

Im Q1M-Arm wurde für zwei Patienten jeweils eine Hypersensitivitätsreaktion gemeldet, die (lt. Definition dieses unerwünschten Ereignisses von besonderem Interesse) zum Studienabbruch geführt hatte. Im Q2M-Arm ist keine Hypersensivitätsreaktion aufgetreten.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.16 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag bis Woche 96 – RCT

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

Tabelle 4-58: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Hautausschlag bis Woche 96

Studie	Operationalisierung
ATLAS-2M	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse dieser Kategorie im Rahmen der Studie bis Woche 96 gemeldet wurde. Eine Dokumentation der Definition der unerwünschten Ereignisse ist dem Appendix des Analyseplans für die *Integrated Summary of Safety and Efficacy* (27) zu entnehmen. Die dort getroffene Einschränkung auf Ereignisse von Grad 3 und 4 wurde hier nicht angewandt. Die Analysen basieren auf der *Safety-Population* der Gruppe 1 (Stratum der Patienten, die zuvor mit SOC-ART und noch nicht mit CAB+RPV behandelt wurden). Detaillierte Analysen zu den Ereignissen nach Schweregrad (nicht schwer, schwer bzw. schwerwiegend) sind den Zusatzanalysen (Anhang 4-G) zu entnehmen.

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 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag bis Woche 96 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
ATLAS-2M	niedrig	Nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie besitzt auf Studienebene niedriges Verzerrungspotenzial. Der Endpunkt wurde vom Prüfarzt dokumentiert, der unverblindet bzgl. der Behandlungsgruppe war. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, es liegt keine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Es existieren keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt hindeuten. Bei diesem Endpunkt werden alle

Ereignisse unabhängig von ihrem Schweregrad berichtet und gezählt. Durch die offene Studiendurchführung kann das Vorliegen eines Reporting-Bias nicht ausgeschlossen werden. Daher wird ein potenziell erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt gesehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag bis Woche 96 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-60: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag bis Woche 96 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**RR [95%-KI], p-Wert OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
	CAB+RPV Q2M	CAB+RPV Q1M	CAB+RPV Q2M	CAB+RPV Q1M	CAB+RPV Q2M vs. CAB+RPV Q1M
ATLAS-2M	327	327	12 (4)	21 (6)	0,57 [0,29; 1,14], p=0,113 0,56 [0,27; 1,15], p=0,112 -2,75% [-6,10%; 0,60%], p=0,107

Quelle: Tabelle 3.08 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q2M = einmal alle zwei Monate, Q1M = einmal monatlich, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz

Die Rate der Patienten mit Hautausschlag ist gering und im Q1M-Arm um zwei Prozentpunkte höher als im Q2M-Arm (6 % vs. 4 %). Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.17 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Verlängerung bis Woche 96 – RCT

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

Tabelle 4-61: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: QT-Verlängerung bis Woche 96

Studie	Operationalisierung
ATLAS-2M	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse dieser Kategorie im Rahmen der Studie bis Woche 96 gemeldet wurde. Eine Dokumentation der Definition der unerwünschten Ereignisse ist dem Appendix des Analyseplans für die *Integrated Summary of Safety and Efficacy* (27) zu entnehmen. Die Analysen basieren auf der *Safety-Population* der Gruppe 1 (Stratum der Patienten, die zuvor mit SOC-ART und noch nicht mit CAB+RPV behandelt wurden). Detaillierte Analysen zu den Ereignissen nach Schweregrad (nicht schwer, schwer bzw. schwerwiegend) sind den Zusatzanalysen (Anhang 4-G) zu entnehmen.

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 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Verlängerung bis Woche 96 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
ATLAS-2M	niedrig	Nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie besitzt auf Studienebene niedriges Verzerrungspotenzial. Der Endpunkt wurde vom Prüfarzt dokumentiert, der unverblindet bzgl. der Behandlungsgruppe war. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, es liegt keine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Es existieren keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt hindeuten. Bei diesem Endpunkt werden alle Ereignisse unabhängig von ihrem Schweregrad berichtet und gezählt. Durch die offene

Studiendurchführung kann das Vorliegen eines Reporting-Bias nicht ausgeschlossen werden. Daher wird ein potenziell erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt gesehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Verlängerung bis Woche 96 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-63: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Verlängerung bis Woche 96 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**RR [95%-KI], p-Wert OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
	CAB+RPV Q2M	CAB+RPV Q1M	CAB+RPV Q2M	CAB+RPV Q1M	CAB+RPV Q2M vs. CAB+RPV Q1M
ATLAS-2M	327	327	0 (0)	0 (0)	- - -

Quelle: Tabelle 3.09 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q2M = einmal alle zwei Monate, Q1M = einmal monatlich, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz

Es wurden in keinem der beiden Therapiearme Ereignisse der QT-Verlängerung gemeldet.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.18 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropsychiatrische Ereignisse bis Woche 96 – RCT

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

Tabelle 4-64: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Neuropsychiatrische Ereignisse bis Woche 96

Studie	Operationalisierung
ATLAS-2M	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse dieser Kategorie im Rahmen der Studie bis Woche 96 gemeldet wurde. Eine Dokumentation der Definition der unerwünschten Ereignisse ist dem Appendix des Analyseplans für die *Integrated Summary of Safety and Efficacy* (27) zu entnehmen. Für die hier vorliegende Auswertung wurde diese Definition reduziert und konkret die folgenden vier PT's berücksichtigt: Depression, Angststörung, suizidale Gedanken, Schlafstörungen. Die Analysen basieren auf der *Safety-Population* der Gruppe 1 (Stratum der Patienten, die zuvor mit SOC-ART und noch nicht mit CAB+RPV behandelt wurden). Detaillierte Analysen zu den Ereignissen nach Schweregrad (nicht schwer, schwer bzw. schwerwiegend) sind den Zusatzanalysen (Anhang 4-G) zu entnehmen.

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 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropsychiatrische Ereignisse bis Woche 96 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
ATLAS-2M	niedrig	Nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie besitzt auf Studienebene niedriges Verzerrungspotenzial. Der Endpunkt wurde vom Prüfarzt dokumentiert, der unverblindet bzgl. der Behandlungsgruppe war. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, es liegt keine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Es existieren keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes

Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt hindeuten. Bei diesem Endpunkt werden alle Ereignisse unabhängig von ihrem Schweregrad berichtet und gezählt. Durch die offene Studiendurchführung kann das Vorliegen eines Reporting-Bias nicht ausgeschlossen werden. Daher wird ein potenziell erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt gesehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropsychiatrische Ereignisse bis Woche 96 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-66: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropsychiatrische Ereignisse bis Woche 96 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**RR [95%-KI], p-Wert OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
	CAB+RPV Q2M	CAB+RPV Q1M	CAB+RPV Q2M	CAB+RPV Q1M	CAB+RPV Q2M vs. CAB+RPV Q1M
ATLAS-2M	327	327	51 (16)	58 (18)	0,88 [0,62; 1,24], p=0,463 0,86 [0,57; 1,29], p=0,463 -2,14% [-7,85%; 3,57%], p=0,462

Quelle: Tabelle 3.10 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q2M = einmal alle zwei Monate, Q1M = einmal monatlich, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz

Die Rate der Patienten mit neuropsychiatrischen Ereignissen ist im Q1M-Arm um zwei Prozentpunkte höher als im Q2M-Arm (18 % vs. 16 %). Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.19 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krämpfe bis Woche 96 – 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 unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Krämpfe bis Woche 96

Studie	Operationalisierung
ATLAS-2M	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse dieser Kategorie im Rahmen der Studie bis Woche 96 gemeldet wurde. Eine Dokumentation der Definition der unerwünschten Ereignisse ist dem Appendix des Analyseplans für die *Integrated Summary of Safety and Efficacy* (27) zu entnehmen. Die Analysen basieren auf der *Safety-Population* der Gruppe 1 (Stratum der Patienten, die zuvor mit SOC-ART und noch nicht mit CAB+RPV behandelt wurden). Detaillierte Analysen zu den Ereignissen nach Schweregrad (nicht schwer, schwer bzw. schwerwiegend) sind den Zusatzanalysen (Anhang 4-G) zu entnehmen.

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: Krämpfe bis Woche 96 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
ATLAS-2M	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie besitzt auf Studienebene niedriges Verzerrungspotenzial. Der Endpunkt wurde vom Prüfarzt dokumentiert, der unverblindet bzgl. der Behandlungsgruppe war. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, es liegt keine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Es existieren keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt hindeuten. Bei diesem Endpunkt werden alle Ereignisse unabhängig von ihrem Schweregrad berichtet und gezählt. Durch die offene

Studiendurchführung kann das Vorliegen eines Reporting-Bias nicht ausgeschlossen werden. Daher wird ein potenziell erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt gesehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krämpfe bis Woche 96 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: Krämpfe bis Woche 96 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**RR [95%-KI], p-Wert OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
	CAB+RPV Q2M	CAB+RPV Q1M	CAB+RPV Q2M	CAB+RPV Q1M	CAB+RPV Q2M vs. CAB+RPV Q1M
ATLAS-2M	327	327	1 (<1)	4 (1)	0,25 [0,03; 2,22], p=0,214 0,25 [0,03; 2,23], p=0,213 -0,92% [-2,25%; 0,42%], p=0,177

Quelle: Tabelle 3.11 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q2M = einmal alle zwei Monate, Q1M = einmal monatlich, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz

Im Q1M-Arm sind bei vier Patienten Krämpfe aufgetreten, im Q2M-Arm bei einem.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.20 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gewichtszunahme bis Woche 96 – RCT

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

Tabelle 4-70: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Gewichtszunahme bis Woche 96

Studie	Operationalisierung
ATLAS-2M	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse dieser Kategorie im Rahmen der Studie bis Woche 96 gemeldet wurde. Eine Dokumentation der Definition der unerwünschten Ereignisse ist dem Appendix des Analyseplans für die *Integrated Summary of Safety and Efficacy* (27) zu entnehmen. Die Analysen basieren auf der *Safety-Population* der Gruppe 1 (Stratum der Patienten, die zuvor mit SOC-ART und noch nicht mit CAB+RPV behandelt wurden). Detaillierte Analysen zu den Ereignissen nach Schweregrad (nicht schwer, schwer bzw. schwerwiegend) sind den Zusatzanalysen (Anhang 4-G) zu entnehmen.

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 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gewichtszunahme bis Woche 96 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
ATLAS-2M	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie besitzt auf Studienebene niedriges Verzerrungspotenzial. Der Endpunkt wurde vom Prüfarzt dokumentiert, der unverblindet bzgl. der Behandlungsgruppe war. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, es liegt keine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Es existieren keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt hindeuten. Bei diesem Endpunkt werden alle Ereignisse unabhängig von ihrem Schweregrad berichtet und gezählt. Durch die offene

Studiendurchführung kann das Vorliegen eines Reporting-Bias nicht ausgeschlossen werden. Daher wird ein potenziell erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt gesehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gewichtszunahme bis Woche 96 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-72: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gewichtszunahme bis Woche 96 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**RR [95%-KI], p-Wert OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
	CAB+RPV Q2M	CAB+RPV Q1M	CAB+RPV Q2M	CAB+RPV Q1M	CAB+RPV Q2M vs. CAB+RPV Q1M
ATLAS-2M	327	327	7 (2)	7 (2)	1,00 [0,35; 2,82], p=1,000 1,00 [0,35; 2,88], p=1,000 0,00% [-2,22%; 2,22%], p=1,000

Quelle: Tabelle 3.12 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q2M = einmal alle zwei Monate, Q1M = einmal monatlich, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz

Die Rate der Patienten mit Gewichtszunahme ist in beiden Therapiearmen vergleichbar mit jeweils 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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.21 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Rhabdomyolyse bis Woche 96 – 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 unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Rhabdomyolyse bis Woche 96

Studie	Operationalisierung
ATLAS-2M	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis mit dem MedDRA *Preferred Term* „*Rhabdomyolysis*“ im Rahmen der Studie bis Woche 96 gemeldet wurde. Die Analysen basieren auf der *Safety-Population* der Gruppe 1 (Stratum der Patienten, die zuvor mit SOC-ART und noch nicht mit CAB+RPV behandelt wurden). Detaillierte Analysen zu den Ereignissen nach Schweregrad (nicht schwer, schwer bzw. schwerwiegend) sind ggf. den Zusatzanalysen (Anhang 4-G) zu entnehmen.

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 von besonderem Interesse: Rhabdomyolyse bis Woche 96 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
ATLAS-2M	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie besitzt auf Studienebene niedriges Verzerrungspotenzial. Der Endpunkt wurde vom Prüfarzt dokumentiert, der unverblindet bzgl. der Behandlungsgruppe war. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, es liegt keine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Es existieren keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt hindeuten. Bei diesem Endpunkt werden alle Ereignisse unabhängig von ihrem Schweregrad berichtet und gezählt. Durch die offene

Studiendurchführung kann das Vorliegen eines Reporting-Bias nicht ausgeschlossen werden. Daher wird ein potenziell erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt gesehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Rhabdomyolyse bis Woche 96 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 von besonderem Interesse: Rhabdomyolyse bis Woche 96 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**RR [95%-KI], p-Wert OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
	CAB+RPV Q2M	CAB+RPV Q1M	CAB+RPV Q2M	CAB+RPV Q1M	CAB+RPV Q2M vs. CAB+RPV Q1M
ATLAS-2M	327	327	0 (0)	0 (0)	- - -

Quelle: Tabelle 3.13 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q2M = einmal alle zwei Monate, Q1M = einmal monatlich, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz

Es wurden in keinem der beiden Therapiearme Ereignisse der Rhabdomyolyse gemeldet.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.22 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Pankreatitis bis Woche 96 – RCT

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

Tabelle 4-76: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Pankreatitis bis Woche 96

Studie	Operationalisierung
ATLAS-2M	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse dieser Kategorie im Rahmen der Studie bis Woche 96 gemeldet wurde. Eine Dokumentation der Definition der unerwünschten Ereignisse ist dem Appendix des Analyseplans für die *Integrated Summary of Safety and Efficacy* (27) zu entnehmen. Die Analysen basieren auf der *Safety-Population* der Gruppe 1 (Stratum der Patienten, die zuvor mit SOC-ART und noch nicht mit CAB+RPV behandelt wurden). Detaillierte Analysen zu den Ereignissen nach Schweregrad (nicht schwer, schwer bzw. schwerwiegend) sind den Zusatzanalysen (Anhang 4-G) zu entnehmen.

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 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Pankreatitis bis Woche 96 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
ATLAS-2M	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie besitzt auf Studienebene niedriges Verzerrungspotenzial. Der Endpunkt wurde vom Prüfarzt dokumentiert, der unverblindet bzgl. der Behandlungsgruppe war. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, es liegt keine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Es existieren keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt hindeuten. Bei diesem Endpunkt werden alle Ereignisse unabhängig von ihrem Schweregrad berichtet und gezählt. Durch die offene

Studiendurchführung kann das Vorliegen eines Reporting-Bias nicht ausgeschlossen werden. Daher wird ein potenziell erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt gesehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Pankreatitis bis Woche 96 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-78: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Pankreatitis bis Woche 96 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**RR [95%-KI], p-Wert OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
	CAB+RPV Q2M	CAB+RPV Q1M	CAB+RPV Q2M	CAB+RPV Q1M	CAB+RPV Q2M vs. CAB+RPV Q1M
ATLAS-2M	327	327	1 (<1)	0 (0)	NA NA NA

Quelle: Tabelle 3.14 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q2M = einmal alle zwei Monate, Q1M = einmal monatlich, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz, NA = nicht berechenbar

Im Q2M-Arm ist ein Ereignis der Pankreatitis, im Q1M-Arm keines.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.23 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ereignisse, die den Kreatinin-Spiegel beeinflussen, bis Woche 96 – RCT

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

Tabelle 4-79: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Ereignisse, die den Kreatinin-Spiegel beeinflussen, bis Woche 96

Studie	Operationalisierung
ATLAS-2M	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse dieser Kategorie im Rahmen der Studie bis Woche 96 gemeldet wurde. Eine Dokumentation der Definition der unerwünschten Ereignisse ist dem Appendix des Analyseplans für die *Integrated Summary of Safety and Efficacy* (27) zu entnehmen. Die Analysen basieren auf der *Safety-Population* der Gruppe 1 (Stratum der Patienten, die zuvor mit SOC-ART und noch nicht mit CAB+RPV behandelt wurden). Detaillierte Analysen zu den Ereignissen nach Schweregrad (nicht schwer, schwer bzw. schwerwiegend) sind den Zusatzanalysen (Anhang 4-G) zu entnehmen.

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 4-80: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ereignisse, die den Kreatinin-Spiegel beeinflussen, bis Woche 96 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
ATLAS-2M	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie besitzt auf Studienebene niedriges Verzerrungspotenzial. Der Endpunkt wurde vom Prüfarzt dokumentiert, der unverblindet bzgl. der Behandlungsgruppe war. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, es liegt keine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Es existieren keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt hindeuten. Bei diesem Endpunkt werden alle Ereignisse unabhängig von ihrem Schweregrad berichtet und gezählt. Durch die offene

Studiendurchführung kann das Vorliegen eines Reporting-Bias nicht ausgeschlossen werden. Daher wird ein potenziell erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt gesehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ereignisse, die den Kreatinin-Spiegel beeinflussen, bis Woche 96 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-81: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ereignisse, die den Kreatinin-Spiegel beeinflussen, bis Woche 96 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**RR [95%-KI], p-Wert OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
	CAB+RPV Q2M	CAB+RPV Q1M	CAB+RPV Q2M	CAB+RPV Q1M	CAB+RPV Q2M vs. CAB+RPV Q1M
ATLAS-2M	327	327	0 (0)	0 (0)	- - -

Quelle: Tabelle 3.15 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q2M = einmal alle zwei Monate, Q1M = einmal monatlich, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz

Es wurden in keinem der beiden Therapiearme Ereignisse gemeldet, die den Kreatinin-Spiegel beeinflussen.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.24 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ereignisse bzgl. der Sicherheit bei Schwangerschaft bis Woche 96 – RCT

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

Tabelle 4-82: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Ereignisse bzgl. der Sicherheit bei Schwangerschaft bis Woche 96

Studie	Operationalisierung
ATLAS-2M	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse dieser Kategorie im Rahmen der Studie bis Woche 96 gemeldet wurde. Eine Dokumentation der Definition der unerwünschten Ereignisse ist dem Appendix des Analyseplans für die *Integrated Summary of Safety and Efficacy* (27) zu entnehmen. Die Analysen basieren auf der *Safety-Population* der Gruppe 1 (Stratum der Patienten, die zuvor mit SOC-ART und noch nicht mit CAB+RPV behandelt wurden). Detaillierte Analysen zu den Ereignissen nach Schweregrad (nicht schwer, schwer bzw. schwerwiegend) sind den Zusatzanalysen (Anhang 4-G) zu entnehmen.

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 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ereignisse bzgl. der Sicherheit bei Schwangerschaft bis Woche 96 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
ATLAS-2M	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie besitzt auf Studienebene niedriges Verzerrungspotenzial. Der Endpunkt wurde vom Prüfarzt dokumentiert, der unverblindet bzgl. der Behandlungsgruppe war. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, es liegt keine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Es existieren keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt hindeuten. Bei diesem Endpunkt werden alle Ereignisse unabhängig von ihrem Schweregrad berichtet und gezählt. Durch die offene

Studiendurchführung kann das Vorliegen eines Reporting-Bias nicht ausgeschlossen werden. Daher wird ein potenziell erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt gesehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ereignisse bzgl. der Sicherheit bei Schwangerschaft bis Woche 96 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-84: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ereignisse bzgl. der Sicherheit bei Schwangerschaft bis Woche 96 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**RR [95%-KI], p-Wert OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
	CAB+RPV Q2M	CAB+RPV Q1M	CAB+RPV Q2M	CAB+RPV Q1M	CAB+RPV Q2M vs. CAB+RPV Q1M
ATLAS-2M	327	327	0 (0)	1 (<1)	NA NA NA

Quelle: Tabelle 3.16 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q2M = einmal alle zwei Monate, Q1M = einmal monatlich, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz, NA = nicht berechenbar

Im Q1M-Arm ist ein Ereignis bzgl. der Sicherheit bei Schwangerschaft aufgetreten, im Q2M-Arm keines.

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.25 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1. [16]

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

[16] unbesetzt

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.

Folgende Subgruppen wurden für die Studie ATLAS-2M analysiert:

- Alter (< 35 Jahre / 35 bis < 50 Jahre / ≥ 50 Jahre)
- Geschlecht bei Geburt (männlich / weiblich)
- Ethnizität (weiß / nicht weiß)
- Region (Nordamerika / Europa / Sonstige)

Diese Subgruppen waren für die beiden Endpunkte der Viruslast (< 50 bzw. ≥ 50 Kopien/ml) *a priori* im statistischen Analyseplan festgelegt. Die Trennpunkte des quantitativen Merkmals „Alter“ wurden *a priori* im statistischen Analyseplan definiert. Für Endpunkte, für die keine Subgruppenanalysen *a priori* geplant waren und die nicht im Studienbericht enthalten waren, wurden die Subgruppenanalysen nachträglich im Rahmen von Zusatzanalysen für die Dossiererstellung durchgeführt.

Subgruppenergebnisse werden in diesem Abschnitt dargestellt, falls jeweils ein Beleg für Effektmodifikation vorlag, d.h. der p-Wert des Interaktionstests < 0,05 ist. In allen anderen Fällen wird aufgrund der Menge der Endpunkte und deren Subgruppenanalysen auf die Darstellung der Ergebnisse verzichtet. Die Ergebnisse sämtlicher Subgruppenanalysen sind in den zugehörigen Zusatzanalysen (20) bzw. in Anhang 4-G.

Sofern nicht jede Subgruppe mindestens zehn Patienten umfasst bzw. bei binären Daten nicht mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind, wird für den entsprechenden Endpunkt auf die Darstellung der Subgruppenergebnisse verzichtet.

Tabelle 4 -85 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	**Alter**	**Geschlecht**	**Ethnizität**	**Region**
Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 96				
ATLAS-2M	●	●	●	●
Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 96				
ATLAS-2M	●	●	●	●
Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 96				
ATLAS-2M	○	○	○	○
Mortalität bis Woche 96				
ATLAS-2M	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96				
ATLAS-2M	○	○	○	○
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 96				
ATLAS-2M	○	○	○	○
Unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 96				
ATLAS-2M	○	○	○	○
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 96				
ATLAS-2M	○	○	○	○
Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Therapieabbruch geführt hatten				
ATLAS-2M	○	○	○	○
Inzidenz von CDC Klasse 3 Ereignissen bis Woche 96				
ATLAS-2M	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Injektionsstelle bis Woche 96				
ATLAS-2M	○	○	○	○
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatotoxizität bis Woche 96				
ATLAS-2M	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 96				
ATLAS-2M	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag bis Woche 96				
ATLAS-2M	○	○	○	○
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Verlängerung bis Woche 96				
ATLAS-2M	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropsychiatrische Ereignisse bis Woche 96				
ATLAS-2M	○	○	○	○
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krämpfe bis Woche 96				
ATLAS-2M	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gewichtszunahme bis Woche 96				

ATLAS-2M	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Rhabdomyolyse bis Woche 96				
ATLAS-2M	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Pankreatitis bis Woche 96				
ATLAS-2M	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ereignisse, die den Kreatinin-Spiegel beeinflussen, bis Woche 96				
ATLAS-2M	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ereignisse bzgl. der Sicherheit bei Schwangerschaft bis Woche 96				
ATLAS-2M	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.				

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-86 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante (p < 0,05) Interaktionsterme.

Tabelle 4-86: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für ATLAS-2M und alle untersuchten Effektmodifikatoren

Endpunkt Studie	**Alter**	**Geschlecht**	**Ethnizität**	**Region**
Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 96				
ATLAS-2M	p=0,260	p=0,660	p=0,611	p=0,959
Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 96[a]				
ATLAS-2M	-	p=0,058	p=0,089	-
Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 96				
ATLAS-2M	p=0,058	p=0,209	**p=0,038**	p=0,124
Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96				
ATLAS-2M	p=0,704	p=0,818	p=0,107	p=0,413
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 96[b]				
ATLAS-2M	-	-	-	-
Unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 96				
ATLAS-2M	p=0,779	p=0,769	p=0,534	p=0,094
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 96				
ATLAS-2M	p=0,122	p=0,193	p=0,398	**p=0,018**
Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Therapieabbruch geführt hatten				
ATLAS-2M	p=0,924	p=0,853	p=0,502	p=0,997
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Injektionsstelle bis Woche 96				
ATLAS-2M	p=0,184	p=0,694	p=0,517	p=0,567
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag bis Woche 96				
ATLAS-2M	p=0,878	p=0,653	p=0,703	p=0,795
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropsychiatrische Ereignisse bis Woche 96				
ATLAS-2M	p=0,517	**p=0,018**	p=0,127	p=0,439
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gewichtszunahme bis Woche 96[a]				
ATLAS-2M	-	p=0,220	p=0,272	-

Quelle: Zusatzanalysen bzw. eigene Berechnungen

[a] Interaktionstest ist für diesen Endpunkt nur für diejenigen Subgruppenfaktoren angegeben, für die mind. 10 Patienten mit Ereignis in mind. einer Subgruppe vorliegen.

[b] Interaktionstests auf SOC- und PT-Ebene siehe Tabelle 4-88 bzw. in den jeweiligen Zusatzanalysen in den Tabellen 3.17.

Abkürzungen: NA= nicht berechenbar

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.

4.3.1.3.25.1 Subgruppenanalysen: Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 96 – RCT

Es liegen keine Belege für Effektmodifikation vor. Es werden daher keine Subgruppenergebnisse für diesen Endpunkt dargestellt.

4.3.1.3.25.2 Subgruppenanalysen: Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 96 – RCT

Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten mit Ereignis werden keine Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt dargestellt.

4.3.1.3.25.3 Subgruppenanalysen: Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 96 – RCT

Für den Faktor Ethnizität liegt ein Beleg für Effektmodifikation vor (p=0,038). Die entsprechenden Subgruppenergebnisse sind in den nachfolgenden Tabellen dargestellt.

Tabelle 4-87: Subgruppenergebnisse für Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 96; Subgruppe: Ethnizität – aus RCT

Studie	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse: MMRM	
	Baseline		Woche 96				
	N	Mittelwert ± SD [/mm³]	N	Mittelwert ± SD [/mm³]	Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 96 Mittelwert ± SD [/mm³]	Mittlere Änderung zu Woche 96 Differenz[a] [95%-KI] [/mm³] p-Wert	Mittlere Änderung zu Woche 96 Hedges' g Differenz[a] [95%-KI] p-Wert
weiß							
ATLAS-2M						23,88	0,12
CAB+RPV Q2M	239	695,6±263,2	214	721,9±269,0	28,4±168,5	[-8,92; 56,68]	[-0,07; 0,31]
CAB+RPV Q1M	256	757,7±295,0	223	738,3±270,9	-8,4±209,3	p=0,153	p=0,207
nicht-weiß							
ATLAS-2M						-23,02	-0,06
CAB+RPV Q2M	88	669,6±273,9	68	661,5±242,5	19,2±173,2	[-83,11; 37,07]	[-0,41; 0,29]
CAB+RPV Q1M	71	680,8±258,4	57	702,8±283,8	32,8±136,7	p=0,452	p=0,729

Quellen: Tabellen 2.03 und 2.05 in den Zusatzanalysen

[a] Differenz: CAB + RPV Q2M minus CAB + RPV Q1M

Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q2M = einmal alle zwei Monate, Q1M = einmal monatlich, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, MMRM = Mixed Model for Repeated Measures

MMRM: adjustiert für Visit, Baseline CD4+ Zellzahl, Behandlung×Visit.

Für die Subgruppe der weißen Patienten liegt ein numerischer Trend zugunsten von Q2M vor. Für die nicht-weißen Patienten ist der Trend zugunsten von Q1M. Die beobachteten mittleren Veränderungen zwischen den Behandlungsgruppen zu w96 sind in beiden Subgruppen jeweils nicht statistisch signifikant.

4.3.1.3.25.4 Subgruppenanalysen: Veränderung des HAT-QoL-Score gegenüber Baseline zu Woche 96 – RCT

Für den hier dargestellten relevanten Datenschnitt zu Woche 96 können keine Ergebnisse dargestellt werden, da in ATLAS-2M Daten zur Lebensqualität lediglich bis Woche 48 erhoben wurden. Ergebnisse zu Woche 48 inklusive eines indirekten Vergleichs sind in Anhang 4-I dargestellt.

4.3.1.3.25.5 Subgruppenanalysen: Veränderung des HIVTSQ-Score gegenüber Baseline zu Woche 96 – RCT

Für den hier dargestellten relevanten Datenschnitt zu Woche 96 können keine Ergebnisse dargestellt werden, da in ATLAS-2M Daten zur Lebensqualität lediglich bis Woche 48 erhoben wurden. Ergebnisse zu Woche 48 inklusive eines indirekten Vergleichs sind in Anhang 4-I dargestellt.

4.3.1.3.25.6 Subgruppenanalysen: Mortalität bis Woche 96 – RCT

Es sind keine Todesfälle aufgetreten, es werden daher keine Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt dargestellt.

4.3.1.3.25.7 Subgruppenanalysen: Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 – RCT

Für keinen der untersuchten Subgruppenfaktoren liegt ein Beleg für Effektmodifikation vor. Es werden daher keine Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt dargestellt.

4.3.1.3.25.8 Subgruppenanalysen: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 96 – RCT

Für Analysen der SOC und PT werden Subgruppenanalysen durchgeführt, deren Effektschätzer auf Ebene der Gesamtstudien (siehe Abschnitt 4.3.1.3.8) statistisch signifikant war und zudem das Subgruppenkriterium erfüllt war.

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für die jeweiligen SOC und PT.

Tabelle 4-88: p-Werte der Interaktionstests für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 96 – aus RCT

Studie ATLAS-2M	**p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests**			
Subgruppenfaktor	**Alter**	**Geschlecht**	**Ethnizität**	**Region**
General disorders and administration site conditions				
Injection site nodule	p=0,137	p=0,375	p=0,861	p=0,576
Fatigue	p=0,939	p=0,582	p=0,114	p=0,930
Injection site pruritus	p=0,232	p=0,132	p=0,649	p=0,054
Injection site haematoma	-[a]	p=0,992	p=0,992	-[a]
Infections and infestations				
Upper respiratory tract infection	p=0,532	p=0,214	p=0,902	p=0,933
Gastroenteritis	p=0,458	p=0,604	p=0,897	p=0,951
Oral herpes	-[a]	p=0,818	p=0,413	p=0,125
Gastrointestinal disorders				
any	**p=0,035**	p=0,135	p=0,977	p=0,573
Nausea	**p=0,039**	p=0,557	p=0,182	p=0,095
Haemorrhoids	-[a]	p=0,504	p=0,977	p=0,566
Constipation	p=0,578	p=0,910	p=0,928	NA
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders				
any	p=0,061	p=0,730	p=0,721	p=0,865
Injury, poisoning and procedural complications				
any	**p=0,015**	p=0,238	p=0,370	p=0,924
arthropod bite	-[a]	-[a]	p=0,484	-[a]
Renal and urinary disorders				
any	p=0,304	p=0,444	p=0,595	p=0,742
Investigations				
any	p=0,516	**p=0,004**	p=0,656	**p=0,041**

Quelle: Tabelle 3.17 in den Zusatzanalysen

[a] Für diesen Subgruppenfaktor ist das Häufigkeitskriterium nicht erfüllt.

Abkürzung: NA = nicht berechenbar

Für diejenigen SOC und PT, für die jeweils Belege für Effektmodifikation vorliegen, werden im Folgenden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen dargestellt.

Für den Faktor „Alter“ liegt für die SOC *Gastrointestinal disorders* und den zugehörigen PT *Nausea* sowie für die SOC *Injury, poisoning and procedural complications* jeweils ein Beleg für Effektmodifikation vor (p=0,035, p=0,039 bzw. p=0,015). Die entsprechenden Subgruppenergebnisse sind in den nachfolgenden Tabellen dargestellt.

Tabelle 4-89: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse der SOC „Gastrointestinal disorders“ bis Woche 96; Subgruppe: Alter – aus RCT

Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**RR [95%-KI], p-Wert OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
	CAB+RPV Q2M	CAB+RPV Q1M	CAB+RPV Q2M	CAB+RPV Q1M	CAB+RPV Q2M vs. CAB+RPV Q1M
< 35 Jahre					
ATLAS-2M	84	98	34 (40)	33 (34)	1,20 [0,82; 1,76], p=0,343 1,34 [0,73; 2,45], p=0,343 6,80% [-7,26%; 20,86%], p=0,343
35 - < 50 Jahre					
ATLAS-2M	154	143	37 (24)	56 (39)	0,61 [0,43; 0,87], p=0,006 0,49 [0,30; 0,81], p=0,005 -15,13% [-25,60%; -4,67%], p=0,005
≥ 50 Jahre					
ATLAS-2M	89	86	27 (30)	34 (40)	0,77 [0,51; 1,16], p=0,205 0,67 [0,36; 1,24], p=0,203 -9,20% [-23,27%; 4,87%], p=0,200

Quelle: Tabelle 3.17 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q1M = einmal monatlich, Q2M = alle zwei Monate, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz

In den beiden älteren Subgruppen sind die Ereignisraten im Q2M-Arm jeweils niedriger als unter Q1M (15 bzw. 10 Prozentpunkte). Für die 35- bis unter 50-Jährigen ist der Unterschied zudem statistisch signifikant (p = 0,006). In der Subgruppe der Patienten unter 35 Jahren liegt die Ereignisrate unter Q2M 6 % höher. Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-90: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse des PT „Nausea“ bis Woche 96; Subgruppe: Alter – aus RCT

Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**RR [95%-KI], p-Wert OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
	CAB+RPV Q2M	CAB+RPV Q1M	CAB+RPV Q2M	CAB+RPV Q1M	CAB+RPV Q2M vs. CAB+RPV Q1M
< 35 Jahre					
ATLAS-2M	84	98	5 (6)	7 (7)	0,83 [0,27; 2,53], p=0,748 0,82 [0,25; 2,70], p=0,747 -1,19% [-8,37%; 5,99%], p=0,745
35 - < 50 Jahre					
ATLAS-2M	154	143	1 (<1)	11 (8)	0,08 [0,01; 0,65], p=0,017 0,08 [0,01; 0,62], p=0,015 -7,04% [-11,59%; -2,50%], p=0,002
≥ 50 Jahre					
ATLAS-2M	89	86	4 (4)	4 (5)	0,97 [0,25; 3,74], p=0,960 0,96 [0,23; 3,99], p=0,960 -0,16% [-6,35%; 6,03%], p=0,960

Quelle: Tabelle 3.17 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q1M = einmal monatlich, Q2M = alle zwei Monate, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz

In der Subgruppen der Patienten zwischen 35 und unter 50 Jahren ist die Ereignisrate im Q2M-Arm um ca. 7 Prozentpunkte niedriger als unter Q1M. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant (p = 0,017). In der beiden anderen Subgruppen sind die Raten vergleichbar in beiden Therapiearmen.

Tabelle 4-91: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse der SOC „Injury, poisoning and procedural complications“ bis Woche 96; Subgruppe: Alter – aus RCT

Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**RR [95%-KI], p-Wert OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
	CAB+RPV Q2M	CAB+RPV Q1M	CAB+RPV Q2M	CAB+RPV Q1M	CAB+RPV Q2M vs. CAB+RPV Q1M
< 35 Jahre					
ATLAS-2M	84	98	13 (15)	23 (23)	0,66 [0,36; 1,22], p=0,184 0,60 [0,28; 1,27], p=0,180 -7,99% [-19,40%; 3,42%], p=0,170
35 - < 50 Jahre					
ATLAS-2M	154	143	11 (7)	35 (24)	0,29 [0,15; 0,55], p<0,001 0,24 [0,12; 0,49], p=0,015 -17,33% [-25,47%; -9,20%], p=0,002
≥ 50 Jahre					
ATLAS-2M	89	86	18 (21)	19 (22)	0,97 [0,55; 1,70], p=0,905 0,96 [0,47; 1,96], p=0,905 -0,74% [-12,97%; 11,48%], p=0,905

Quelle: Tabelle 3.17 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q1M = einmal monatlich, Q2M = alle zwei Monate, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz

In der Subgruppen der Patienten zwischen 35 und unter 50 Jahren ist die Ereignisrate im Q2M-Arm um 17 Prozentpunkte niedriger als unter Q1M. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p < 0,001$). In der beiden anderen Subgruppen liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

Für die Faktoren „Geschlecht“ und „Region“ liegt für die SOC *Investigations* jeweils ein Beleg für Effektmodifikation vor (p=0,004 bzw. p=0,041). Die entsprechenden Subgruppenergebnisse sind in den nachfolgenden Tabellen dargestellt.

Tabelle 4-92: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse der SOC „Investigations“ bis Woche 96; Subgruppe: Geschlecht – aus RCT

Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**RR [95%-KI], p-Wert OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
	CAB+RPV Q2M	CAB+RPV Q1M	CAB+RPV Q2M	CAB+RPV Q1M	CAB+RPV Q2M vs. CAB+RPV Q1M
weiblich					
ATLAS-2M	73	75	0 (0)	8 (11)	NA NA -12,58% [-36,89%; 11,73%], p=0,311
männlich					
ATLAS-2M	254	252	24 (9)	33 (13)	0,72 [0,44; 1,19], p=0,197 0,69 [0,40; 1,21], p=0,196 -3,65% [-9,15%; 1,86%], p=0,194

Quelle: Tabelle 3.17 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q1M = einmal monatlich, Q2M = alle zwei Monate, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz, NA = nicht berechenbar

In beiden Subgruppen liegen die Ereignisraten jeweils niedriger im Q2M-Arm als unter Q1M. Diese Unterschiede sind nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-93: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse der SOC „Investigations“ bis Woche 96; Subgruppe: Region – aus RCT

Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**RR [95%-KI], p-Wert OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
	CAB+RPV Q2M	CAB+RPV Q1M	CAB+RPV Q2M	CAB+RPV Q1M	CAB+RPV Q2M vs. CAB+RPV Q1M
Nordamerika					
ATLAS-2M	118	135	14 (12)	15 (11)	1,07 [0,54; 2,12], p=0,851 1,08 [0,50; 2,34], p=0,851 0,75% [-7,13%; 8,64%], p=0,851
Europa					
ATLAS-2M	165	155	6 (4)	21 (14)	0,27 [0,11; 0,65], p=0,003 0,24 [0,09; 0,61], p=0,003 -9,91% [-16,01%; -3,81%], p=0,001
Sonstige					
ATLAS-2M	44	37	4 (9)	5 (14)	0,67 [0,19; 2,32], p=0,531 0,64 [0,16; 2,58], p=0,531 -4,42% [-18,33%; 9,49%], p=0,533

Quelle: Tabelle 3.17 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q1M = einmal monatlich, Q2M = alle zwei Monate, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz

In der Subgruppen der Patienten in Europa ist die Ereignisrate im Q2M-Arm um 10 Prozentpunkte niedriger als unter Q1M. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant (p = 0,003). In der beiden anderen Subgruppen liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

4.3.1.3.25.9 Subgruppenanalysen: Unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 96 – RCT

Für keinen der untersuchten Subgruppenfaktoren liegt ein Beleg für Effektmodifikation vor. Es werden daher keine Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt dargestellt.

4.3.1.3.25.10 Subgruppenanalysen: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 – RCT

Für den Faktor Region liegt ein Beleg für Effektmodifikation vor (p=0,018). Die entsprechenden Subgruppenergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 4-94: Subgruppenergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 96; Subgruppe: Region – aus RCT

Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**RR [95%-KI], p-Wert OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
	CAB+RPV Q2M	CAB+RPV Q1M	CAB+RPV Q2M	CAB+RPV Q1M	CAB+RPV Q2M vs. CAB+RPV Q1M
Nordamerika					
ATLAS-2M	118	135	6 (5)	4 (3)	1,72 [0,50; 5,94], p=0,394 1,75 [0,48; 6,37], p=0,393 2,12% [-2,77%; 7,01%], p=0,395
Europa					
ATLAS-2M	165	155	10 (6)	12 (8)	0,78 [0,35; 1,76], p=0,554 0,77 [0,32; 1,83], p=0,553 -1,68% [-7,25%; 3,88%], p=0,554
Sonstige					
ATLAS-2M	44	37	6 (14)	0 (0)	NA NA NA

Quelle: Tabelle 3.23 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q1M = einmal monatlich, Q2M = einmal alle zwei Monate, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz

Für die Patienten aus Nordamerika und Europa sind die Raten vergleichbar für beide Therapiearme. Für die Patienten der „sonstigen“ Regionen liegt die Ereignisrate unter Q2M bei 14 %, während unter Q1M kein Ereignis aufgetreten ist.

4.3.1.3.25.11 Subgruppenanalysen: Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Therapieabbruch geführt hatten – RCT

Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten mit Ereignis werden keine Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt dargestellt.

4.3.1.3.25.12 Subgruppenanalysen: Inzidenz von CDC Klasse 3 Ereignissen bis Woche 96 – RCT

Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten mit Ereignis werden keine Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt dargestellt.

4.3.1.3.25.13 Subgruppenanalysen: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Injektionsstelle bis Woche 96 – RCT

Für keinen der untersuchten Subgruppenfaktoren liegt ein Beleg für Effektmodifikation vor. Es werden daher keine Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt dargestellt.

4.3.1.3.25.14 Subgruppenanalysen: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatotxizität bis Woche 96 – RCT

Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten mit Ereignis werden keine Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt dargestellt.

4.3.1.3.25.15 Subgruppenanalysen: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypersensitivitätreaktionen bis Woche 96 – RCT

Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten mit Ereignis werden keine Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt dargestellt.

4.3.1.3.25.16 Subgruppenanalysen: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag bis Woche 96 – RCT

Für keinen der untersuchten Subgruppenfaktoren liegt ein Beleg für Effektmodifikation vor. Es werden daher keine Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt dargestellt.

4.3.1.3.25.17 Subgruppenanalysen: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Verlängerung bis Woche 96 – RCT

Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten mit Ereignis werden keine Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt dargestellt.

4.3.1.3.25.18 Subgruppenanalysen: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropsychiatrische Ereignisse bis Woche 96 – RCT

Für den Faktor Geschlecht liegt ein Beleg für Effektmodifikation vor (p=0,018). Die entsprechenden Subgruppenergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 4-95: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropsychiatrische Ereignisse bis Woche 96; Subgruppe: Geschlecht – aus RCT

Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**RR [95%-KI], p-Wert OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
	CAB+RPV Q2M	CAB+RPV Q1M	CAB+RPV Q2M	CAB+RPV Q1M	CAB+RPV Q2M vs. CAB+RPV Q1M
weiblich					
ATLAS-2M	73	75	2 (3)	10 (13)	0,21 [0,05; 0,91], p=0,037 0,18 [0,04; 0,87], p=0,032 -10,59% [-19,15%; -2,04%], p=0,015
männlich					
ATLAS-2M	254	252	49 (19)	48 (19)	1,01 [0,71; 1,45], p=0,944 1,02 [0,65; 1,58], p=0,944 0,24% [-6,62%; 7,10%], p=0,944

Quelle: Tabelle 3.10 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q1M = einmal monatlich, Q2M = einmal alle zwei Monate, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz

Während für die männlichen Patienten die Ereignisraten in beiden Therapiearmen bei 19 % liegt, ist die Rate in der Subgruppe der weiblichen Patienten um 10 Prozentpunkte höher unter Q1M als unter Q2M. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant (p = 0,037).

4.3.1.3.25.19 Subgruppenanalysen: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krämpfe bis Woche 96 – RCT

Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten mit Ereignis werden keine Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt dargestellt.

4.3.1.3.25.20 Subgruppenanalysen: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gewichtszunahme bis Woche 96 – RCT

Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten mit Ereignis werden keine Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt dargestellt.

4.3.1.3.25.21 Subgruppenanalysen: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Rhabdomyolyse bis Woche 96 – RCT

Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten mit Ereignis werden keine Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt dargestellt.

4.3.1.3.25.22 Subgruppenanalysen: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Pankreatitis bis Woche 96 – RCT

Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten mit Ereignis werden keine Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt dargestellt.

4.3.1.3.25.23 Subgruppenanalysen: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ereignisse, die den Kreatinin-Spiegel beeinflussen, bis Woche 96 – RCT

Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten mit Ereignis werden keine Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt dargestellt.

4.3.1.3.25.24 Subgruppenanalysen: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ereignisse bzgl. der Sicherheit bei Schwangerschaft bis Woche 96 – RCT

Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten mit Ereignis werden keine Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt dargestellt.

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: Übersicht der Studien inkl. der zugehörigen Quellen zur Bewertung des Zusatznutzens

Studie	verfügbare Quellen			
	Studienberichte	Registereinträge	Publikationen	Zusatzanalysen
ATLAS-2M	(25)	(23, 24)	(26)	(20) bzw. Anhang 4-G

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*

Studien des pharmazeutischen Unternehmers:

Tabelle 4-97: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT für indirekte Vergleiche

Studie[a]	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
FLAIR 201584	ja	ja	laufend	96 Wochen (plus optionaler Verlängerungsphase)	CAB+RPV Q1M, ABC/DTG/3TC bzw. alternativ für Patienten, die positiv hinsichtlich HLAB*5701 getestet wurden, DTG mit zwei NRTI als Backbone (jedoch ohne Beteiligung von ABC) nach Wahl des Prüfarztes in freier Kombination
ATLAS 201585	ja	ja	laufend	48 Wochen (plus optionaler Verlängerungsphase)	CAB+RPV Q1M, individuelle ART

[a] Es werden ausschließlich Studien gelistet, die die zweckmäßige Vergleichstherapie untersuchen und für einen indirekten Vergleich grundsätzlich in Betracht kommen. Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel sind bereits in Abschnitt 4.3.1.1 aufgeführt.

Die Studiendauer ist für die jeweilige Dauer des randomiserten Vergleichs angegeben.

Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q1M = einmal monatlich, ABC = Abacavir, DTG = Dolutegravir, 3TC = Lamivudin

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-97 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.

Der Studienstatus bildet den Stand zum 01.03.2021 ab.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-97 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-98: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT für indirekte Vergleiche

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
-	-

Studien aus der bibliographischen Literaturrecherche:

Die Ergebnisse der Recherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt. Im Folgenden werden die Ergebnisse der Suche nach Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für einen indirekten Vergleich gesucht.

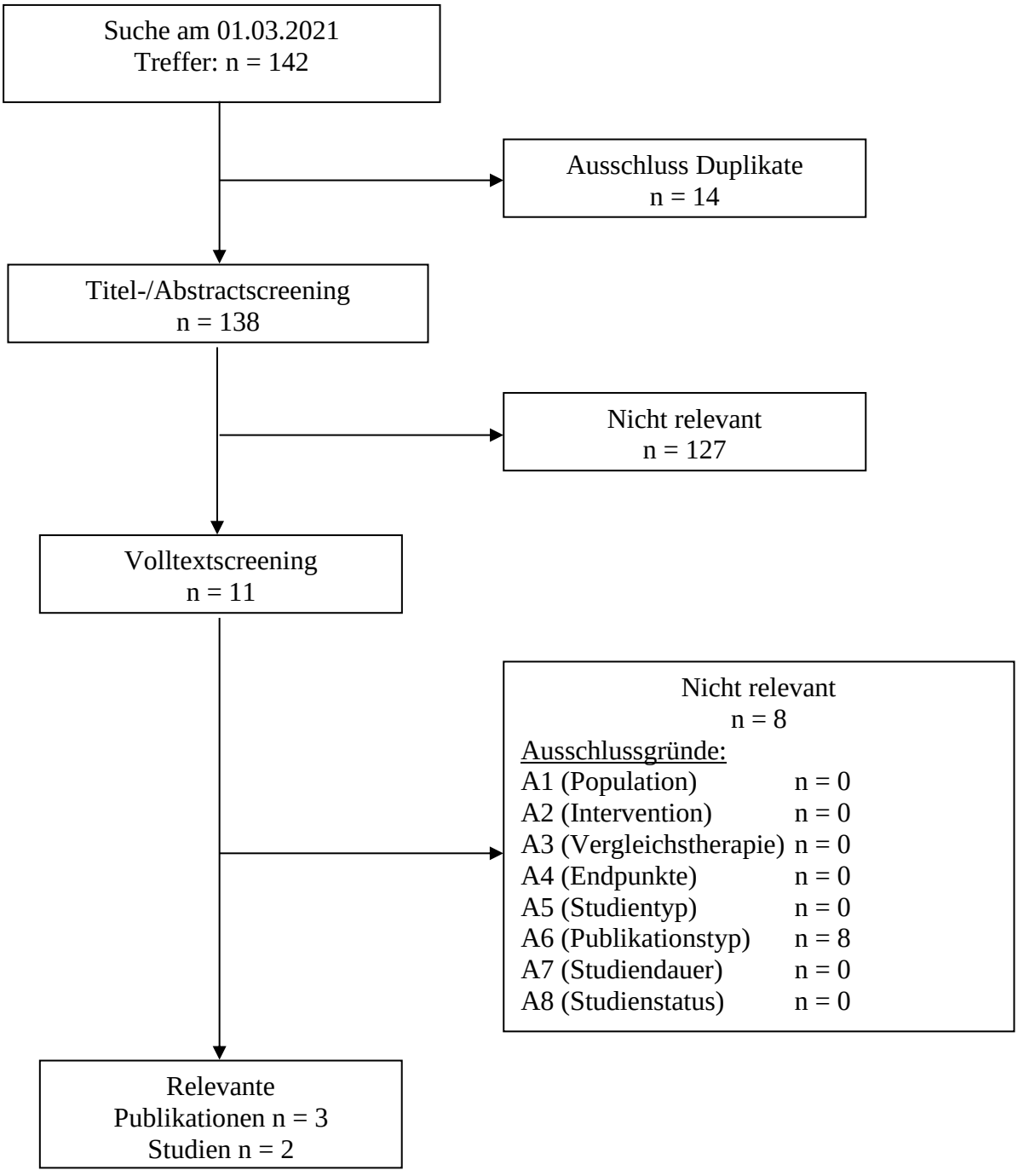


Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien für indirekte Vergleiche

Studien aus der Suche in Studienregistern:

Tabelle 4-99: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
FLAIR 201584	NCT02938520 (28) EudraCT 2016-001646-25 (29)	ja	ja	laufend
ATLAS 201585	NCT02951052 (30) EudraCT 2016-001647-39 (31)	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 4-99 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Recherche in den Studienregistern wurde am 01.03.2021 durchgeführt.

Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA:

Tabelle 4-100: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT für indirekte Vergleiche

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

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-100 *hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Die Recherche auf der Internetseite des G-BA wurde am 01.03.2021 durchgeführt. Es konnte keine weitere relevante Studie für einen indirekten Vergleich auf der Internetseite des G-BA identifiziert werden.

Resultierender Studienpool: RCT für indirekte Vergleiche:

Tabelle 4-101: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])
CAB + RPV Q2M vs. CAB + RPV Q1M						
ATLAS -2M	ja	ja	nein	ja (25)	ja (23, 24)	ja (26)
CAB + RPV Q1M vs. CAR						
FLAIR	ja	ja	nein	ja (32)	ja (28, 29)	ja (33, 34)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

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

Die in der Informationsbeschaffung identifizierte Studie ATLAS (Studie des pharmazeutischen Unternehmers) ist in o.g. Studienpool für indirekte Vergleiche nicht mit aufgeführt und wird auch im Folgenden nicht dargestellt. Dies ist dadurch begründet, dass diese Studie zwar methodisch für einen indirekten Vergleich geeignet ist, der dafür heranzuziehende randomisierte Vergleich ist jedoch nur über eine Studiendauer von 48 Wochen gegeben. Durch das Vorliegen von Daten nach 96 Wochen Studiendauer in der Studie FLAIR, stellt der indirekte Vergleich der beiden Studien ATLAS-2M und FLAIR die relevante Evidenz zur Bewertung eines Zusatznutzens über die Studiendauer von 96 Wochen dar. Aufgrund des chronischen Charakters der HIV-Infektion kommt – in Übereinstimmung mit der Auffassung des G-BA - der längsten verfügbaren Studiendauer (d.h. 96 Wochen) der höhere Informationsgehalt im Rahmen der Nutzenbewertung zu. Die Studie ATLAS wird bei dem indirekten Vergleich über 48 Wochen Studiendauer jedoch herangezogen und ausführlich dargestellt. Dieser indirekte Vergleich ist in Anhang 4-I enthalten.

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.***

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.

4.3.2.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Tabelle 4-102: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
FLAIR 201584	RCT, offen, parallel, Nichtunterlegenheits-studie	Erwachsene HIV-1 infizierte Patienten, nicht vorbehandelt vor Beginn der Induktionsphase	CAB+RPV Q1M (n=283) im Vergleich zu: • ABC/DTG/3TC (n=269) • FTC/TDF/DTG (n= 9) • FTC/TAF/DTG (n= 3) • 3TC/TDF/DTG (n= 2)	Induktionsphase: 20 Wochen randomisierte Behandlung: 100 Wochen einarmige Verlängerungsphase im Anschluss 1. Datenschnitt (primäre Analyse): 30.08.2018 Finaler Datenschnitt: 12.09.2019	weltweit (Kanada, Frankreich, Deutschland, Italien, Japan, Niederlande, Russland, Südafrika, Spanien, UK, USA) Studienbeginn: 10/2016 letzter Patientenbesuch für 48 Wochen-Auswertung: 08/2018 letzter Patientenbesuch für 96 Wochen-Auswertung: 09/2019	Anteil Patienten mit Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 48; Anteil Patienten mit Viruslast < 50 bzw. < 200 Kopien/ml, Änderung der Viruslast, CD4-Zellzahl, Krankheitsprogres-sion, Lebensqualität, Laborwerte, Pharmakokinetik, unerwünschte Ereignisse

Abkürzungen: RCT = randomisierte kontrollierte Studie, CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q1M = einmal monatlich, ABC = Abacavir, DTG = Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, ART = antiretrovirale Therapie, FTC = Emtricitiabin, TDF = Tenofovirdiproxil, TAF = Tenofoviralafenamid

Tabelle 4-103: Charakterisierung der Interventionen – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**CAB+RPV Q1M**	**CAR**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
FLAIR 201584	**orale *Lead-in* Phase** (4 Wochen): CAB: 1 × 30 mg Tablette einmal täglich, oral einzunehmen + RPV: 1 × 25 mg Tablette einmal täglich, oral einzunehmen **Beginn der Erhaltungsphase** (einmalig nach der 4-wöchigen *Lead-in* Phase): CAB: 1 × 600 mg langwirksam, Injektion, intramuskulär + RPV: 1 × 900 mg langwirksam, Injektion, intramuskulär **Erhaltungsphase** (ab Woche 8): CAB: 1 × 400 mg langwirksam, Injektion, intramuskulär, alle 4 Wochen + RPV: 1 × 600 mg langwirksam, Injektion, intramuskulär, alle 4 Wochen	ab Tag 1: Weiterführen der Therapie wie in Induktionsphase (s. Spalte rechts)	Induktionsphase (Woche -20 bis Tag 1): • ABC/DTG/3TC: 1 × 600/50/300 mg Tablette einmal täglich, oral einzunehmen oder • Für Patienten mit positivem HLAB*5701-Test: DTG + 2 NRTI: DTG 50 mg einmal täglich, oral einzunehmen; 2 NRTI (nach Wahl des Prüfarztes, jedoch ohne Verwendung von ABC) gemäß den jeweiligen Fachinformationen einzunehmen

Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q2M = alle zwei Monate, Q1M = einmal monatlich, CAR = current antiretroviral regimen, ART = antiretrovirale Therapie, ABC = Abacavir, DTG = Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, NRTI = Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, INI = Integraseinhibitor, PI = Proteaseinhibitor, NNRTI = Nicht-Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren

Der Vergleichsarm in der Studie FLAIR wird im Folgenden ausschließlich als CAR-Arm bezeichnet. Diese Bezeichnung weicht von der Terminologie des Studienberichts der Studie FLAIR ab, in welchem der Vergleichsarm überwiegend als ABC/DTG/3TC benannt wird.

Tabelle 4-104: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**201584 FLAIR**	
	CAB+RPV Q1M N=283	**CAR N=283**
Geschlecht bei Geburt, n (%)		
männlich	220 (78)	219 (77)
weiblich	63 (22)	64 (23)
Alter [Jahre], Median [Min - Max]	34,0 [19-68]	34,0 [18-68]
Alter, n (%)		
< 35 Jahre	143 (51)	145 (51)
35 bis < 50 Jahre	107 (38)	109 (39)
≥ 50 Jahre	33 (12)	29 (10)
BMI [kg/m^2], Median [Min - Max]	24,1 [17,3-44,9]	24,0 [12,6-47,4]
Abstammung, n (%)		
hispanisch/lateinamerikanisch	28 (10)	40 (14)
andere	255 (90)	243 (86)
Ethnie, n (%)		
weiß	216 (76)	201 (71)
nicht-weiß	67 (24)	80 (28)
Region, n (%)		
Nordamerika	47 (17)	62 (22)
Europa	213 (75)	192 (68)
Andere	23 (8)	29 (10)
Baseline Viruslast[a], n (%)		
< 1.000 Kopien/ml	9 (3)	5 (2)
1.000 bis < 10.000 Kopien/ml	64 (23)	71 (25)
10.000 bis < 50.000 Kopien/ml	95 (34)	113 (40)
50.000 bis < 100.000 Kopien/ml	59 (21)	38 (13)
100.000 bis < 200.000 Kopien/ml	30 (11)	33 (12)
≥ 200.000 Kopien/ml	26 (9)	23 (8)
Baseline CD4+ Zellzahl [pro mm^3], n (%)		
< 350	19 (7)	27 (10)
350 bis < 500	64 (23)	60 (21)
≥ 500	200 (71)	196 (69)
CDC-Kategorie zu Baseline, n (%)		
Klasse 1	200 (71)	196 (69)
Klasse 2	78 (28)	82 (29)
Klasse 3	5 (2)	5 (2)

Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q1M = einmal monatlich, ART = antiretrovirale Therapie, CAR = current antiretroviral therapy, BMI = Body Mass Index, Min =

Minimum, Max = Maximum, kA = keine Angabe, NRTI = Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, INI = Integraseinhibitor, PI = Proteaseinhibitor, NNRTI = Nicht-Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren

[a] Es liegen nur Werte zu Beginn der Induktionsphase (Woche -20) vor.

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

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

Die Patientenpopulation der Studie FLAIR ist zwischen den Studienarmen bezüglich ihrer Patientencharakteristika sehr gut balanciert. Es waren knapp 80 % männliche Patienten eingeschlossen, und das mediane Alter lag bei 34 Jahren. Die Mehrheit der Patienten war kaukasischer Abstammung.

In die Zulassungsstudie FLAIR (GSK-Studiennummer 201584) wurden nicht vorbehandelte Patienten eingeschlossen, die in einer 20-wöchigen Induktionsphase mit ihrem initialen ART-Regime bestehend primär aus der Festkombination Abacavir/Dolutegravir/Lamivudin (ABC/DTG/3TC – Handelsname Triumeq) behandelt wurden. Alternativ konnten Patienten, die positiv hinsichtlich HLA-B*5701 getestet wurden, DTG mit zwei NRTI als Backbone (jedoch ohne Beteiligung von ABC) nach Wahl des Prüfarztes in freier Kombination behandelt werden. Dies betraf insgesamt 28 Patienten (5 % der gesamten Studienpopulation, wovon 14 Patienten auf den Vergleichsarm, d.h. Fortführung dieser Therapie DTG + 2 NRTI, randomisiert wurden). In dieser Wahl der Vortherapie ist somit bereits ein praxisrelevanter Individualisierungsschritt der Ersttherapie des Patientenkollektivs der Studie FLAIR realisiert worden. Im Anschluss an diese Induktionsphase wurden alle Patienten, die diese beendet haben, auf die Fortsetzung ihrer oralen ART der Induktionsphase bzw. auf CAB + RPV (monatliche Injektionen, Q1M) randomisiert. Damit stellt die Komparatortherapie für den randomisierten Vergleich in dieser Studie für (in dieser Phase) vorbehandelte Patienten eine valide Teilmenge aus dem Spektrum möglicher ART-Kombinationen für vorbehandelte Patienten entsprechend der vom G-BA festgelegten zVT dar.

Diese Wahl der Komparatortherapie ist dadurch begründet, dass ViiV Healthcare mit der Studie FLAIR frühzeitig die Evidenzbasis zur Anwendung des neuen Therapieregime für ein möglichst breites Patientenkollektiv schaffen wollte und daher dezidiert auch Patienten mit einer kurzen Behandlungsgeschichte und Dauer der virologischer Suppression einschließen wollte. Im Ergebnis der Studie wurde gezeigt, dass auch für diese Patienten der Wechsel der Therapie auf das neue Therapieregime CAB + RPV sicher und zuverlässig möglich ist. Um für den randomisierten Vergleich dieses Therapiewechsels im Vergleich zur Fortführung der bestehenden ART einen kontrollierten Kontext zu erhalten, wurden bis dahin nicht vorbehandelte Patienten in die 20-wöchige Vorphase der Studie FLAIR eingeschlossen. Dadurch wurde gleichzeitig eine bestmögliche Vergleichsbasis der – anschließend an diese Vorphase – auf die beiden Vergleichsarme der Studie FLAIR randomisierten Patienten geschaffen.

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

4.3.2.1.2.2 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 4-105: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
FLAIR	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es handelt sich bei der Studie um eine randomisierte, kontrolliert Studie. Die Zuordnung der Patienten zu den Behandlungsgruppen erfolgte mittels eines zuvor generierten zufälligen Randomisierungscodes. Die Studie war nicht verblindet, sowohl der behandelnde Arzt als auch

der Patient hatten Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Medikation. Des Weiteren existieren keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung sowie keine sonstigen Aspekte, die für ein zusätzliches hohes Verzerrungpotenzial ursächlich wären.

Die offene Studiendurchführung allein führt nicht dazu, dass die Studie generell als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden sollten. Sofern sich dies auf Endpunktebene anders verhält, wird dies individuell bei den entsprechenden Endpunkten sowie in Anhang 4-F jeweils diskutiert.

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 4-106: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Endpunkt	**untersucht in Studie**	
	ATLAS-2M	**FLAIR**
Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 96	ja	ja
Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 96	ja	ja
Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 96	ja	ja
Veränderung des SF-12 gegenüber Baseline zu Woche 96	nein	ja
Veränderung des HAT-QoL-Score gegenüber Baseline zu Woche 96	nein	ja
Veränderung des HIVTSQ-Score gegenüber Baseline zu Woche 96	nein	ja
Mortalität bis Woche 96	ja	ja
Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96	ja	ja
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 96	ja	ja
Unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 96	ja	ja
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 96	ja	ja
Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Therapieabbruch geführt hatten	ja	ja
Inzidenz von CDC Klasse 3 Ereignissen bis Woche 96	ja	ja
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Injektionsstelle bis Woche 96	ja	ja
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatotoxizität bis Woche 96	ja	ja
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 96	ja	ja
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag bis Woche 96	ja	ja
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Verlängerung bis Woche 96	ja	ja
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropsychiatrische Ereignisse bis Woche 96	ja	ja
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krämpfe bis Woche 96	ja	ja
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gewichtszunahme bis Woche 96	ja	ja
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Rhabdomyolyse bis Woche 96	ja	ja
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Pankreatitis bis Woche 96	ja	ja
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ereignisse, die den Kreatinin-Spiegel beeinflussen, bis Woche 96	ja	ja
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ereignisse bzgl. der Sicherheit bei Schwangerschaft bis Woche 96	ja	ja

4.3.2.1.3.1 Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 96 – 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.**

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

Tabelle 4-107: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	CAB+RPV Q2M	CAB+RPV Q1M	CAR
1	ATLAS-2M	●	●	
2	FLAIR		●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

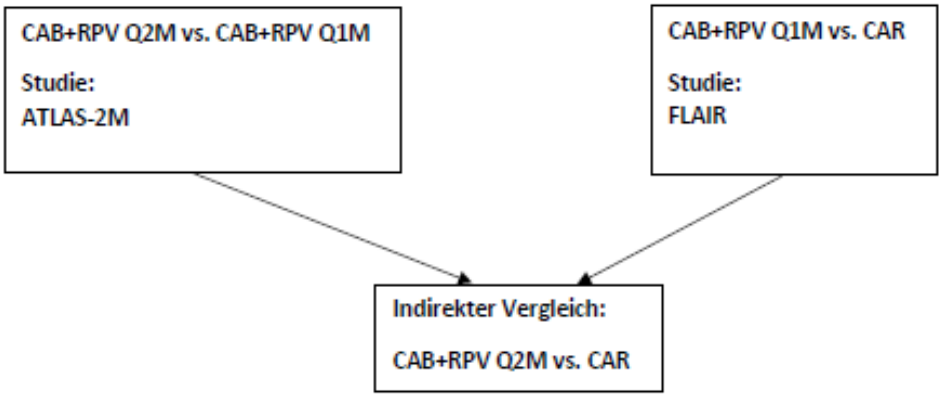


Abbildung 5: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 96

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

Tabelle 4-108: Operationalisierung von Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 96

Studie	Operationalisierung
FLAIR	Die Responderrate (Rate des virologischen Erfolgs, d.h. VL < 50 Kopien/ml) zu Woche 96 wurde nach dem Snapshot-Algorithmus (der FDA) bestimmt. Die Klassifizierung Responder (virologischer Erfolg) / Non-Responder (virologisches Nichtansprechen) erfolgt durch den letzten verfügbaren Wert der Viruslast im jeweiligen Studienintervall (< 50 Kopien/ml oder ≥ 50 Kopien/ml), während der Patient unter Behandlung steht. In diesem Abschnitt werden die Responder dargestellt, während im nächsten Abschnitt die Non-Responder ausgewertet werden. Liegen in einem Studienintervall keine Daten zur Viruslast vor, kann ein Patient nicht als Responder eingestuft werden. Abhängig vom Grund des Fehlens des Werts wird der Patient als Non-Responder bzw. als Missing (z.B. aufgrund unerwünschter Ereignisse) gezählt. Patienten, die aus anderen Gründen als wegen unerwünschter Ereignisse die Studie abbrechen und deren Viruslast zu dem Zeitpunkt ≥ 50 Kopien/ml war, werden als Non-Responder gezählt. Ein Patient wird auch als Non-Responder gezählt, wenn er seine ART ändert, was laut Protokoll nicht zulässig ist. Im Anschluss an diese Operationalisierung ist der Snapshot-Algorithmus zusätzlich zum besseren Verständnis grafisch dargestellt. Die Analysen basieren auf der ITT-E Population. Die dargestellten Effektschätzer (RR, OR, RD) sind jeweils adjustiert für Geschlecht (bei Geburt) und Viruslast zu Beginn der Induktionsphase (Woche -20) (< 100.000 vs. ≥ 100.000 Kopien/ml).
ATLAS-2M	siehe Abschnitt 4.3.1

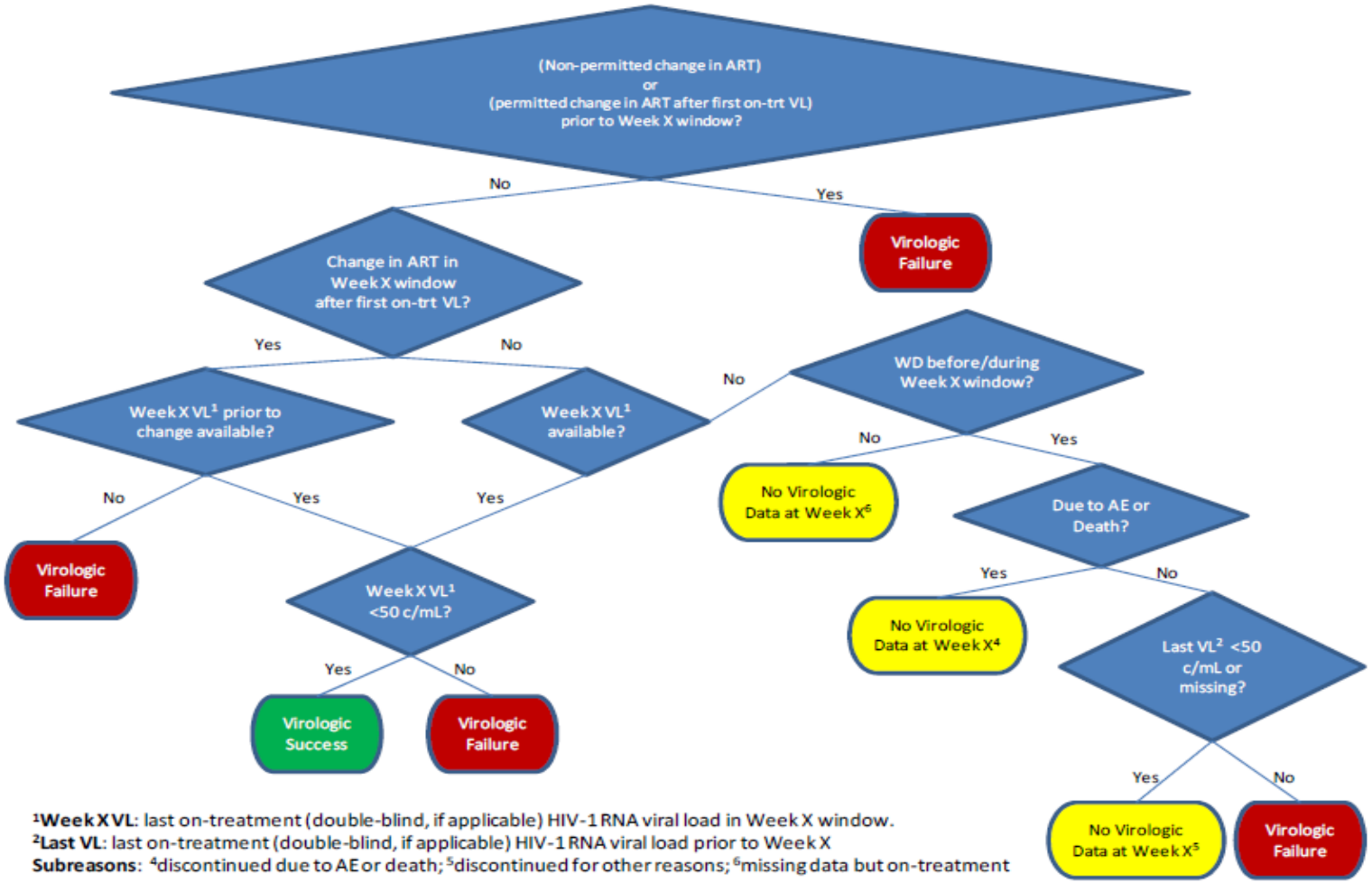


Abbildung 6: Snapshot-Algorithmus

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 4-109: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 96 in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FLAIR	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ATLAS-2M	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie FLAIR besitzt auf Studienebene niedriges Verzerrungspotenzial. Der Endpunkt wurde verblindet in einem zentralen Labor analysiert. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, es liegt somit keine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt hindeuten.

Das Verzerrungspotenzial für die Studie ATLAS-2M für diesen Endpunkt ist ebenfalls als niedrig einzuschätzen, wie in Abschnitt 4.3.1 begründet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 96 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Ergebnisse der Studie ATLAS-2M sind ausführlich in Abschnitt 4.3.1 dargestellt und werden an dieser Stelle nicht wiederholt berichtet.

Tabelle 4-110: Ergebnisse für Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**RR [95%-KI], p-Wert OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
	CAB+RPV Q1M	CAR	CAB+RPV Q1M	CAR	CAB+RPV Q1M vs. CAR
FLAIR	283	283	245 (87)	253 (89)	0,95 [0,92; 1,04], p=0,415 0,76 [0,46; 1,27], p=0,299 -2,81% [-8,15%; 2,54%], p=0,303

Quelle: Tabelle 2.02 in den Zusatzanalysen

Effektschätzer adjustiert für Geschlecht und Viruslast zu Beginn der Induktionsphase (Woche -20; ≤ 100.000 vs. > 100.000 Kopien/ml).

Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q1M = einmal monatlich, CAR = current antiretroviral therapy, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz

Die Raten der Patienten mit „virologischem Erfolg“, d.h. mit einer Viruslast < 50 Kopien/ml sind in beiden Therapiearmen vergleichbar und mit knapp 90 % sehr hoch. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

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

Nicht relevant.

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.

Folgende Tabelle zeigt das Ergebnis des indirekten Vergleichs zwischen CAB + RPV Q2M und CAR.

Tabelle 4-111: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 96

	Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert
CAB+RPV Q2M vs. CAB+RPV Q1M	1,02 [0,97; 1,08] p=0,454
CAB+RPV Q1M vs. CAR	0,95 [0,92; 1,04] p=0,415
indirekter Vergleich: CAB+RPV Q2M vs. CAR	0,995 [0,92; 1,08] p=0,909
Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q2M = einmal alle zwei Monate, Q1M = einmal monatlich, CAR = current antiretroviral therapy, KI = Konfidenzintervall	

Das Ergebnis des indirekten Vergleichs zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Therapien.

Beide RCT, die für den indirekten Vergleich herangezogen werden, sind Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die homogen geplant waren bezüglich ihres Designs und der Studienpopulationen. Die Anwendung der Bucher-Methode ist somit *per se* methodisch gerechtfertigt und eine valide Interpretation des Effektschätzers aus dem indirekten Vergleich möglich. Zur Konsistenz des indirekten Schätzers im Vergleich zu direkten Schätzern kann keine Aussage getroffen werden, da keine Evidenz aus direkten Vergleichen zwischen CAB + RPV Q2M und CAR vorliegt.

Da nahezu alle eingeschlossenen Patienten kaukasischer Abstammung waren und die Studiendurchführung ausschließlich in europäischen oder nordamerikanischen Zentren erfolgte, ist von einer sehr guten Übertragbarkeit der Ergebnisse des indirekten Vergleichs beider Studien auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen. Siehe hierzu auch Abschnitt 4.3.2.1.2.1.

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 Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 96 – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-112: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich für den Endpunkt Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 96 herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	CAB+RPV Q2M	CAB+RPV Q1M	CAR
1	ATLAS-2M	●	●	
2	FLAIR		●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

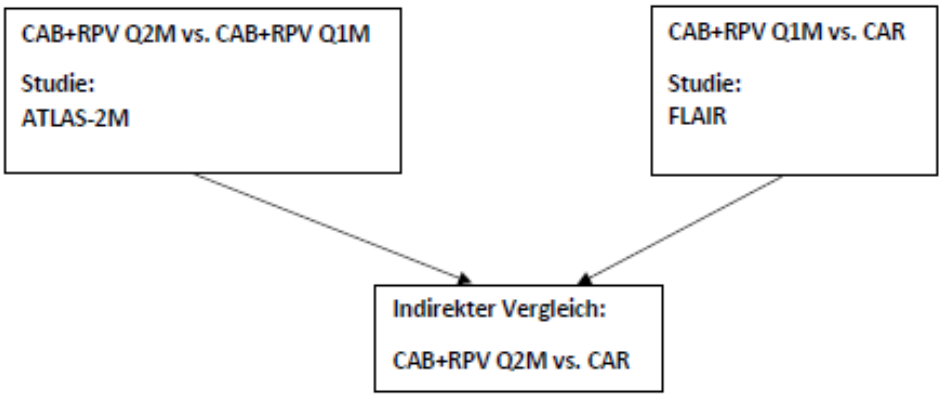


Abbildung 7: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 96

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

Tabelle 4-113: Operationalisierung von Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 96

Studie	Operationalisierung
FLAIR	Die Rate der Patienten mit virologischem Nichtansprechen (≥ 50 Kopien/ml) zu Woche 96 wurde nach dem Snapshot-Algorithmus (der FDA) bestimmt. Die Klassifizierung Responder (virologischer Erfolg) / Non-Responder (virologisches Nichtansprechen) erfolgt durch den letzten verfügbaren Wert der Viruslast im jeweiligen Studienintervall (< 50 Kopien/ml oder ≥ 50 Kopien/ml), während der Patient unter Behandlung steht. In diesem Abschnitt werden die Non-Responder dargestellt, während im vorhergehenden Abschnitt die Responder ausgewertet werden. Liegen in einem Studienintervall keine Daten zur Viruslast vor, kann ein Patient nicht als Responder eingestuft werden. Abhängig vom Grund des Fehlens des Werts wird der Patient als Non-Responder bzw. als Missing (z.B. aufgrund unerwünschter Ereignisse) gezählt. Patienten, die aus anderen Gründen als wegen unerwünschter Ereignisse die Studie abbrechen und deren Viruslast zu dem Zeitpunkt ≥ 50 Kopien/ml war, werden als Non-Responder gezählt. Ein Patient wird auch als Non-Responder gezählt, wenn er seine ART ändert, was laut Protokoll nicht zulässig ist. Die Analysen basieren auf der ITT-E Population. Die dargestellten Effektschätzer (RR, OR, RD) sind jeweils adjustiert für Geschlecht (bei Geburt) und Viruslast zu Beginn der Induktionsphase (Woche -20) (< 100.000 vs. ≥ 100.000 Kopien/ml).
ATLAS-2M	siehe Abschnitt 4.3.1

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 4-114: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 96 in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FLAIR	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ATLAS-2M	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie FLAIR besitzt auf Studienebene niedriges Verzerrungspotenzial. Der Endpunkt wurde verblindet in einem zentralen Labor analysiert. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, es liegt somit keine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt hindeuten.

Das Verzerrungspotenzial für die Studie ATLAS-2M für diesen Endpunkt ist ebenfalls als niedrig einzuschätzen, wie in Abschnitt 4.3.1 begründet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 96 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Ergebnisse der Studie ATLAS-2M sind ausführlich in Abschnitt 4.3.1 dargestellt und werden an dieser Stelle nicht wiederholt berichtet.

Tabelle 4-115: Ergebnisse für Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**RR [95%-KI], p-Wert OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
	CAB+RPV Q1M	CAR	CAB+RPV Q1M	CAR	CAB+RPV Q1M vs. CAR
FLAIR	283	283	9 (3)	9 (3)	1,02 [0,41; 2,50], p=0,973 1,01 [-2,85; 2,89], p=0,987 0,02% [-3,69%; 4,46%], p=0,990

Quelle: Tabelle 2.01 in den Zusatzanalysen

Effektschätzer adjustiert für Geschlecht und Viruslast zu Beginn der Induktionsphase (Woche -20; ≤ 100.000 vs. > 100.000 Kopien/ml).

Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q1M = einmal monatlich, CAR = current antiretroviral therapy, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz

Die Raten der Patienten mit „virologisches Nichtansprechen“, d.h. mit einer Viruslast ≥ 50 Kopien/ml sind in beiden Therapiearmen vergleichbar und mit 3 % sehr niedrig. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

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

Nicht relevant.

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.

Folgende Tabelle zeigt das Ergebnis des indirekten Vergleichs zwischen CAB + RPV Q2M und CAR.

Tabelle 4-116: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 96

	Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert
CAB+RPV Q2M vs. CAB+RPV Q1M	1,60 [0,53; 4,84] p=0,406
CAB+RPV Q1M vs. CAR	1,02 [0,41; 2,50] p=0,973
indirekter Vergleich: CAB+RPV Q2M vs. CAR	1,62 [0,39; 6,77] p=0,505
Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q2M = einmal alle zwei Monate, Q1M = einmal monatlich, CAR = current antiretroviral therapy, KI = Konfidenzintervall	

Das Ergebnis des indirekten Vergleichs zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Therapien.

Beide RCT, die für den indirekten Vergleich herangezogen werden, sind Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die homogen geplant waren bezüglich ihres Designs und der Studienpopulationen. Die Anwendung der Bucher-Methode ist somit *per se* methodisch gerechtfertigt und eine valide Interpretation des Effektschätzers aus dem indirekten Vergleich möglich. Zur Konsistenz des indirekten Schätzers im Vergleich zu direkten Schätzern kann keine Aussage getroffen werden, da keine Evidenz aus direkten Vergleichen zwischen CAB + RPV Q2M und CAR vorliegt.

Da nahezu alle eingeschlossenen Patienten kaukasischer Abstammung waren und die Studiendurchführung ausschließlich in europäischen oder nordamerikanischen Zentren erfolgte, ist von einer sehr guten Übertragbarkeit der Ergebnisse des indirekten Vergleichs beider Studien auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen. Siehe hierzu auch Abschnitt 4.3.2.1.2.1.

4.3.2.1.3.3 Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 96 – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-117: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich für den Endpunkt Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 96 herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	CAB+RPV Q2M	CAB+RPV Q1M	CAR
1	ATLAS-2M	●	●	
2	FLAIR		●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

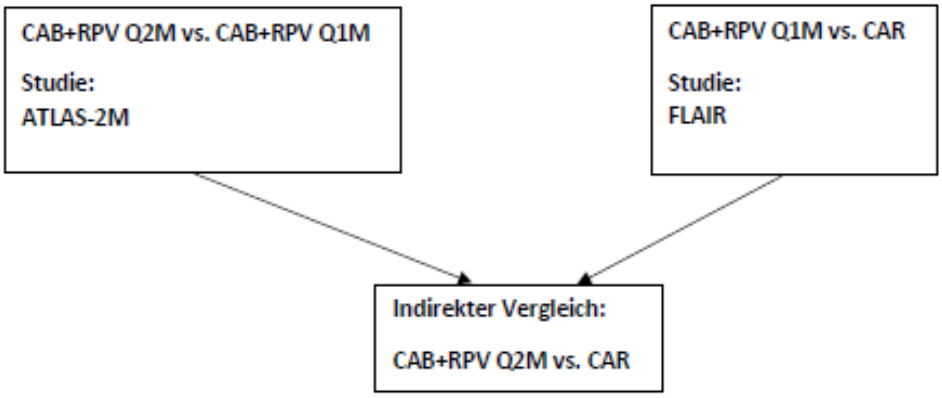


Abbildung 8: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 96

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

Tabelle 4-118: Operationalisierung von Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 96

Studie	Operationalisierung
FLAIR	Die CD4+ Zellzahl wurde zu jedem Studienbesuch bestimmt. Dargestellt werden die mittleren Änderungen gegenüber Baseline zu Woche 96. Die Analysen basieren jeweils auf der ITT-E Population. Für die mittleren Änderungen werden die Ergebnisse mittels MMRM (*Mixed Model for Repeated Measures*) angegeben, adjustiert für Visit, Geschlecht (bei Geburt), Baseline CD4+ Zellzahl (Tag 1) und Behandlung×Visit und Viruslast zu Beginn der Induktionsphase (Woche -20). Zusätzlich wird Hedges‘ g als standardisiertes Effektmaß angegeben.
ATLAS-2M	siehe Abschnitt 4.3.1

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 4-119: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 96 in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FLAIR	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ATLAS-2M	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie FLAIR besitzt auf Studienebene niedriges Verzerrungspotenzial. Der Endpunkt wurde verblindet in einem zentralen Labor analysiert. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, es liegt somit keine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt hindeuten.

Das Verzerrungspotenzial für die Studie ATLAS-2M für diesen Endpunkt ist ebenfalls als niedrig einzuschätzen, wie in Abschnitt 4.3.1 begründet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 96 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Ergebnisse der Studie ATLAS-2M sind ausführlich in Abschnitt 4.3.1 dargestellt und werden an dieser Stelle nicht wiederholt berichtet.

Tabelle 4-120: Ergebnisse für Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Deskriptive Analyse**					**Adjustierte Analyse: MMRM**	
	Baseline		**Woche 96**				
	N	**Mittelwert ± SD [/mm³]**	**N**	**Mittelwert ± SD [/mm³]**	**Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 96 Mittelwert ± SD [/mm³]**	**Mittlere Änderung zu Woche 96 Differenz[a] [95%-KI] [/mm³] p-Wert**	**Mittlere Änderung zu Woche 96 Hedges' g Differenz[a] [95%-KI] p-Wert**
FLAIR							
CAB+RPV Q1M	283	666,4±272,1	246	735,7±292,5	64,3±180,3	-45,29 [-76,99; -13,60] p=0,005	-0,24 [-0,42; -0,07] p=0,007
CAR	283	645,7±253,4	254	767,2±256,4	114,1±205,2		

Quelle: Tabellen 2.03 und 2.04 in den Zusatzanalysen

[a] Differenz: CAB + RPV Q1M minus CAR

Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, CAR = current antiretroviral therapy, Q1M = einmal monatlich, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, MMRM = Mixed Model for Repeated Measures

MMRM: adjustiert für Geschlecht, Visit, Baseline CD4+ Zellzahl, Behandlung×Visit und Viruslast zu Beginn der Induktionsphase (Woche -20; ≤ 100.000 vs. > 100.000 Kopien/ml).

In beiden Therapiearmen steigen die mittleren CD4+ Zellzahlen an. Dieser Anstieg ist im Vergleichsarm CAR höher als unter CAB + RPV Q1M. Der beobachtete Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von CAR (p=0,007).

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

Nicht relevant.

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.

Folgende Tabelle zeigt das Ergebnis des indirekten Vergleichs zwischen CAB + RPV Q2M und CAR.

Tabelle 4-121: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 96

	Hedges‘ g [95%-KI] p-Wert
CAB+RPV Q2M vs. CAB+RPV Q1M	0,07 [-0,09; 0,24] p=0,401
CAB+RPV Q1M vs. CAR	-0,24 [-0,42; -0,07] p=0,007
indirekter Vergleich: CAB+RPV Q2M vs. CAR	-0,17 [-0,42; 0,07] p=0,159
Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q2M = einmal alle zwei Monate, Q1M = einmal monatlich, CAR = current antiretroviral therapy, KI = Konfidenzintervall	

Das Ergebnis des indirekten Vergleichs zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Therapien.

Beide RCT, die für den indirekten Vergleich herangezogen werden, sind Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die homogen geplant waren bezüglich ihres Designs und der Studienpopulationen. Die Anwendung der Bucher-Methode ist somit *per se* methodisch gerechtfertigt und eine valide Interpretation des Effektschätzers aus dem indirekten Vergleich möglich. Zur Konsistenz des indirekten Schätzers im Vergleich zu direkten Schätzern kann

keine Aussage getroffen werden, da keine Evidenz aus direkten Vergleichen zwischen CAB + RPV Q2M und CAR vorliegt.

Da nahezu alle eingeschlossenen Patienten kaukasischer Abstammung waren und die Studiendurchführung ausschließlich in europäischen oder nordamerikanischen Zentren erfolgte, ist von einer sehr guten Übertragbarkeit der Ergebnisse des indirekten Vergleichs beider Studien auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen. Siehe hierzu auch Abschnitt 4.3.2.1.2.1.

4.3.2.1.3.4 Veränderung des SF-12 gegenüber Baseline zu Woche 96 – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-122: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich für den Endpunkt Veränderung des SF-12 gegenüber Baseline zu Woche 96 herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	CAB+RPV Q2M	CAB+RPV Q1M	CAR
1	ATLAS-2M			
2	FLAIR		●	●

Dieser Endpunkt wurde nur in der Studie FLAIR erhoben, in ATLAS-2M jedoch nicht. Es kann daher kein indirekter Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt werden. Im Folgenden werden dennoch die Ergebnisse der Einzelstudie FLAIR für den SF-12 dargestellt.

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

Tabelle 4-123: Operationalisierung von Veränderung des SF-12 gegenüber Baseline zu Woche 96

Studie	Operationalisierung
FLAIR	Der SF-12 (*Short Form 12-Items Health Survey)* misst anhand von 12 Fragen allgemeine Gesundheitskonzepte in 8 Domänen und ist darin unspezifisch hinsichtlich des Alters, der Erkrankung oder Behandlung. Die Patienten sollten den SF-12 im Rahmen der Visiten an Tag 1 sowie zu Woche 24, 48 und 96 ausfüllen. Der SF-12 sollte zum Studienbesuch unmittelbar vor dem Beginn jeglicher weiterer, für die jeweilige Visite angesetzter Messungen ausgefüllt werden. Hier dargestellt werden die beiden summarischen Komponenten-Scores, die sich aus dem Scoring-Algorithmus ableiten lassen, dem körperlichen und dem mentalen Komponenten Score (PCS = *Physical Component Score*, MCS = *Mental Component Score*). Es werden pro Komponenten-Score Werte von 0 bis 100 erreicht. Höhere Werte entsprechen jeweils einer besseren Lebensqualität. Die Analysen basieren jeweils auf der ITT-E Population. Für die mittleren Änderungen werden die Ergebnisse mittels MMRM (*Mixed Model for Repeated Measures*) angegeben, adjustiert für Visit, Geschlecht, Alter, Ethnizität, Baseline SF-12 Score (Tag 1) und Behandlung×Visit und Viruslast zu Beginn der Induktionsphase (Woche -20). Zusätzlich wird Hedges‘ g als standardisiertes Effektmaß angegeben.
ATLAS-2M	siehe Abschnitt 4.3.1

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 4-124: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung des SF-12 gegenüber Baseline zu Woche 96 in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FLAIR	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie FLAIR besitzt auf Studienebene niedriges Verzerrungspotenzial. Der Endpunkt wurde von den Patienten selbst erhoben, die unverblindet bzgl. der Behandlungsgruppe waren. Es kann davon ausgegangen werden, dass trotz des offenen Studiendesigns der Patient in seiner individuellen Bewertung nicht von den Bewertungen anderer Patienten oder insbesondere anderer Patienten der alternativen Behandlungsgruppe beeinflusst wurde. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, es liegt keine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt hindeuten.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des SF-12 gegenüber Baseline zu Woche 96 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-125: Ergebnisse für Veränderung des SF-12 gegenüber Baseline zu Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse: MMRM	
	Baseline		Woche 96				
	N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 96 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung zu Woche 96 Differenz[a] [95%-KI] p-Wert	Mittlere Änderung zu Woche 96 Hedges' g Differenz[a] [95%-KI] p-Wert
SF-12 Mental Component Score							
FLAIR						0,98	0,14
CAB+RPV Q1M	258	53,4±8,51	251	53,7±8,50	0,26±7,85	[-0,31; 2,28]	[-0,04; 0,32]
CAR	267	52,9±8,65	257	52,5±8,71	-0,65±8,14	p=0,136	p=0,132
SF-12 Physical Component Score							
FLAIR						-0,58	-0,13
CAB+RPV Q1M	258	55,9±4,69	251	55,2±5,74	-0,59±5,60	[-1,42; 0,27]	[-0,31; 0,05]
CAR	267	55,7±5,38	257	55,8±4,88	-0,09±5,22	p=0,179	p=0,171

Quelle: Tabellen 6.01 und 6.02 in den Zusatzanalysen

[a] Differenz: CAB + RPV Q1M minus CAR

Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q1M = einmal monatlich, CAR = current antiretroviral therapy, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, MMRM = Mixed Model for Repeated Measures

MMRM: adjustiert für Visit, Geschlecht, Alter, Ethnizität, Baseline SF-12 Score (Tag 1) und Behandlung×Visit und Viruslast zu Beginn der Induktionsphase (Woche -20; ≤ 100.000 vs. > 100.000 Kopien/ml).

Die mittleren Werte ändern sich im Studienverlauf für beide Scores kaum. Es liegen keine statistisch signifikanten bzw. klinisch relevanten Unterschiede vor.

Folgende Abbildungen zeigen die absoluten Werte im Studienverlauf.

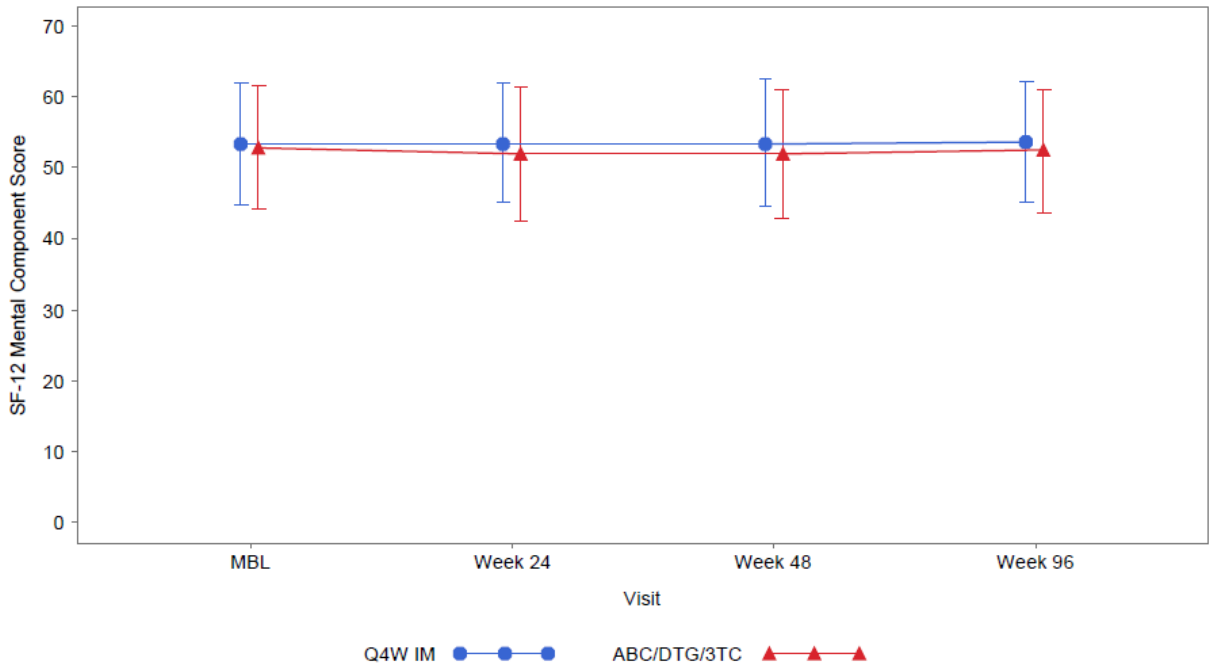


Abbildung 9: Verlauf der absoluten Werte des SF-12 Mental Component Score im Studienverlauf der Studie FLAIR [Mittelwert ± Standardabweichung]

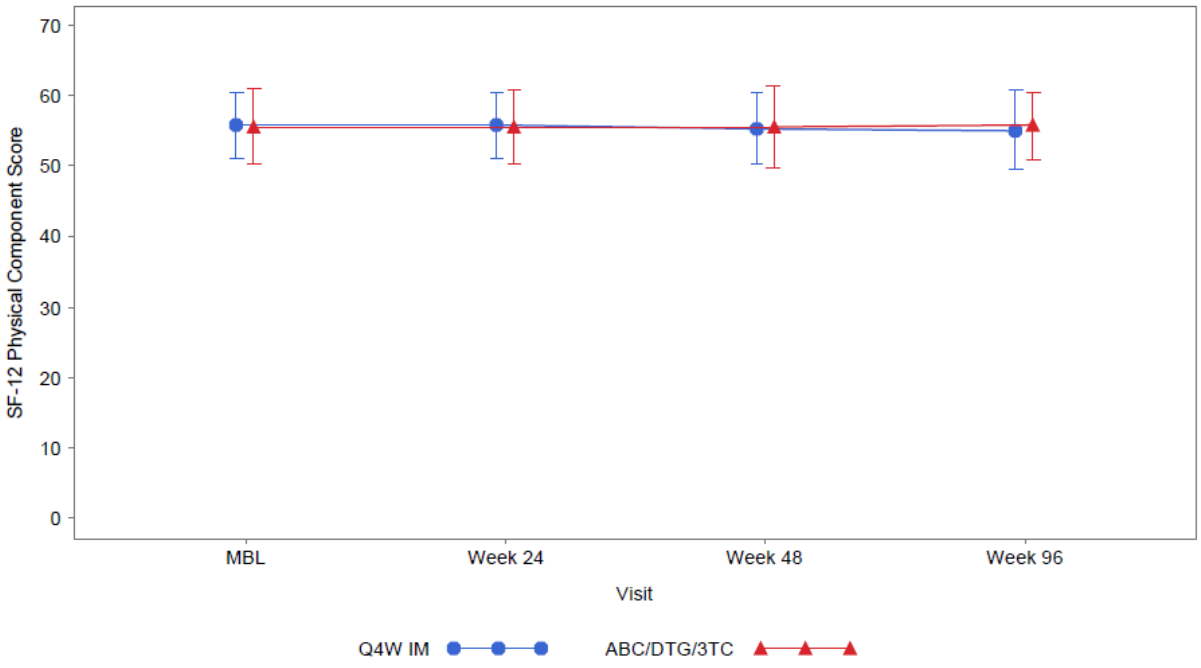


Abbildung 10: Verlauf der absoluten Werte des SF-12 Physical Component Score im Studienverlauf der Studie FLAIR [Mittelwert ± Standardabweichung]

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

Nicht relevant.

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.

Es kann kein indirekter Vergleich durchgeführt werden, da dieser Endpunkt nur in der Studie FLAIR erhoben wurde, in ATLAS-2M jedoch nicht.

4.3.2.1.3.5 Veränderung des HAT-QoL-Score gegenüber Baseline zu Woche 96 – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-126: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich für den Endpunkt Veränderung des HAT-QoL-Score gegenüber Baseline zu Woche 96 herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	CAB+RPV Q2M	CAB+RPV Q1M	CAR
1	ATLAS-2M			
2	FLAIR		●	●

Dieser Endpunkt wurde zu Woche 96 nur in der Studie FLAIR erhoben, in ATLAS-2M jedoch nicht. Es kann daher kein indirekter Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt werden. Im Folgenden werden dennoch die Ergebnisse der Einzelstudie FLAIR für den HAT-QoL-Score dargestellt.

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

Tabelle 4-127: Operationalisierung von Veränderung des HAT-QoL-Score gegenüber Baseline zu Woche 96

Studie	Operationalisierung
FLAIR	Der HAT-QoL (*HIV/AIDS Targeted Quality of Life)* Fragebogen wurde in dieser Studie anhand seiner Kurzform verwendet und misst anhand von 14 Fragen die Lebensqualität in den folgenden drei Dimensionen: Lebenszufriedenheit (*life satisfaction*), HIV-Medikamente, Sorgen über das Bekanntwerden der Krankheit (*disclosure worries*). Für jede Frage wird ein wird ein Erinnerungsintervall von 4 Wochen verwendet, jede Frage wird mittels einer Likert Skala von 1 (die ganze Zeit) bis 5 abgefragt (niemals). Die Patienten sollten den HAT-QoL im Rahmen der Visiten an Tag 1 sowie zu Woche 24, 48 und 96 ausfüllen. Der HAT-QoL sollte zum Studienbesuch unmittelbar vor dem Beginn jeglicher weiterer, für die jeweilige Visite angesetzter Messungen ausgefüllt werden. Hier dargestellt werden die drei summarischen Domänen: *Life Satisfaction Total Score*, *HIV Medication Total Score* und *Disclosure Worries Total Score*. Es werden pro Domäne Werte von 0 bis 100 erreicht. Höhere Werte entsprechen jeweils einer besseren Lebensqualität. Die Analysen basieren jeweils auf der ITT-E Population. Für die mittleren Änderungen werden die Ergebnisse mittels MMRM (*Mixed Model for Repeated Measures*) angegeben, adjustiert für Visit, Geschlecht, Alter, Ethnizität, Baseline HAT-QoL Score (Tag 1) und Behandlung×Visit und Viruslast zu Beginn der Induktionsphase (Woche -20). Zusätzlich wird Hedges‘ g als standardisiertes Effektmaß angegeben.
ATLAS-2M	siehe Abschnitt 4.3.1

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 4-128: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung des HAT-QoL-Score gegenüber Baseline zu Woche 96 in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FLAIR	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie FLAIR besitzt auf Studienebene niedriges Verzerrungspotenzial. Der Endpunkt wurde von den Patienten selbst erhoben, die unverblindet bzgl. der Behandlungsgruppe waren.

Es kann davon ausgegangen werden, dass trotz des offenen Studiendesigns der Patient in seiner individuellen Bewertung nicht von den Bewertungen anderer Patienten oder insbesondere anderer Patienten der alternativen Behandlungsgruppe beeinflusst wurde. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, es liegt keine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt hindeuten.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des HAT-QoL-Score gegenüber Baseline zu Woche 96 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-129: Ergebnisse für Veränderung des HAT-QoL-Score gegenüber Baseline zu Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse: MMRM	
	Baseline		Woche 96				
	N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 96 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung zu Woche 96 Differenz[a] [95%-KI] p-Wert	Mittlere Änderung zu Woche 96 Hedges' g Differenz[a] [95%-KI] p-Wert
HAT-QoL: Life Satisfaction Total Score							
FLAIR						2,67	0,19
CAB+RPV Q1M	259	83,9±17,05	251	85,9±15,00	1,3±16,50	[0,15; 5,18]	[0,01; 0,37]
CAR	251	84,8±17,32	258	83,5±17,70	-1,7±15,38	p=0,038	p=0,037
HAT-QoL: HIV Medication Total Score							
FLAIR						1,91	0,15
CAB+RPV Q1M	259	88,9±13,34	251	91,6±12,49	1,8±14,83	[-0,45; 4,27]	[-0,03; 0,33]
CAR	267	91,6±12,49	258	88,7±15,65	0,9±16,15	p=0,113	p=0,098
HAT-QoL: Disclosure Worries Total Score							
FLAIR						1,82	0,07
CAB+RPV Q1M	259	57,5±30,91	250	59,5±31,49	1,2±30,68	[-2,99; 6,64]	[-0,11; 0,25]
CAR	267	55,7±31,15	258	56,3±32,28	-0,1±28,69	p=0,457	p=0,456

Quelle: Tabellen 6.04 und 6.05 in den Zusatzanalysen

[a] Differenz: CAB + RPV Q1M minus Vergleichstherapie

Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q1M = einmal monatlich, CAR = current antiretroviral therapy, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, MMRM = Mixed Model for Repeated Measures

MMRM: adjustiert für Visit, Geschlecht, Alter, Ethnizität, Baseline HAT-QoL Score (Tag 1) und Behandlung×Visit und Viruslast zu Beginn der Induktionsphase (Woche -20; ≤ 100.000 vs. > 100.000 Kopien/ml).

Die mittleren Änderungen sind für die drei Scores jeweils nur gering. Für den *Life Satisfaction Total Score* liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des CAB + RPV Q1M Arms vor (p=0,037).

Folgende Abbildungen zeigen die absoluten Werte im Studienverlauf.

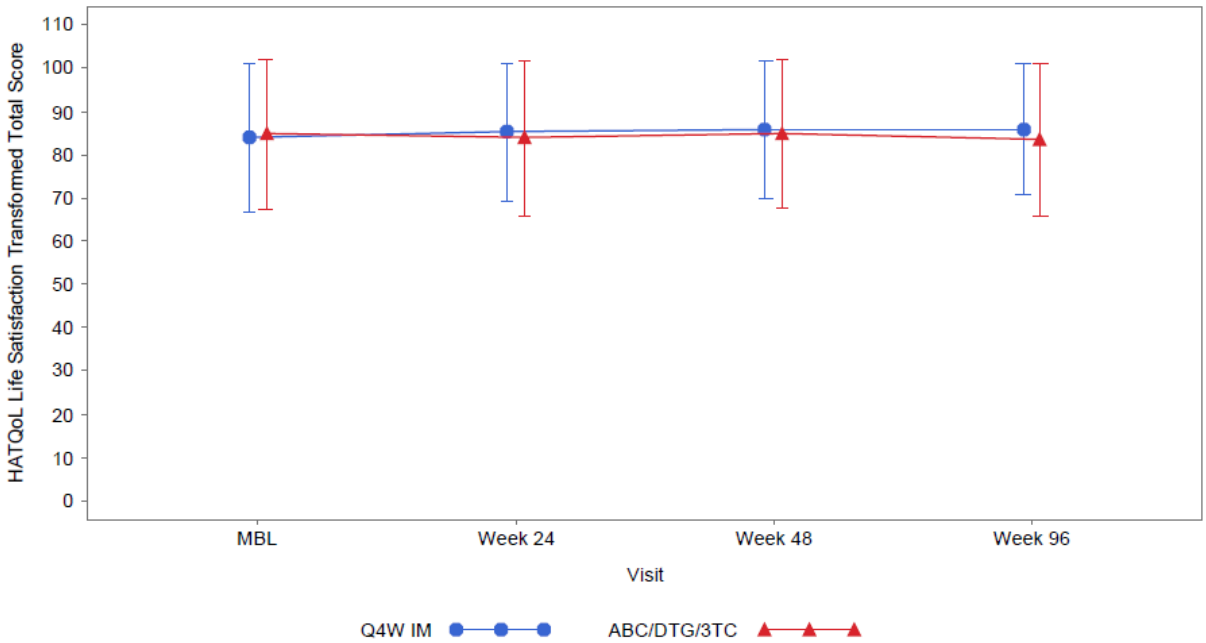


Abbildung 11: Verlauf der absoluten Werte des HAT-QoL Life Satisfaction Total Score im Studienverlauf der Studie FLAIR [Mittelwert ± Standardabweichung]

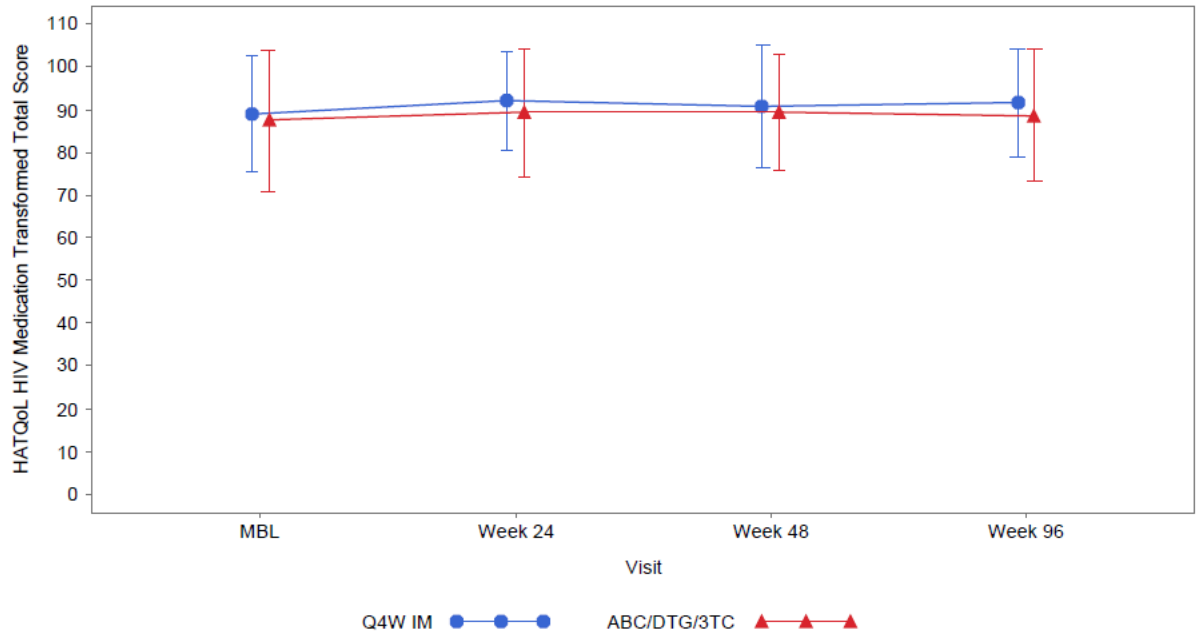


Abbildung 12: Verlauf der absoluten Werte des HAT-QoL HIV Medication Total Score im Studienverlauf der Studie FLAIR [Mittelwert ± Standardabweichung]

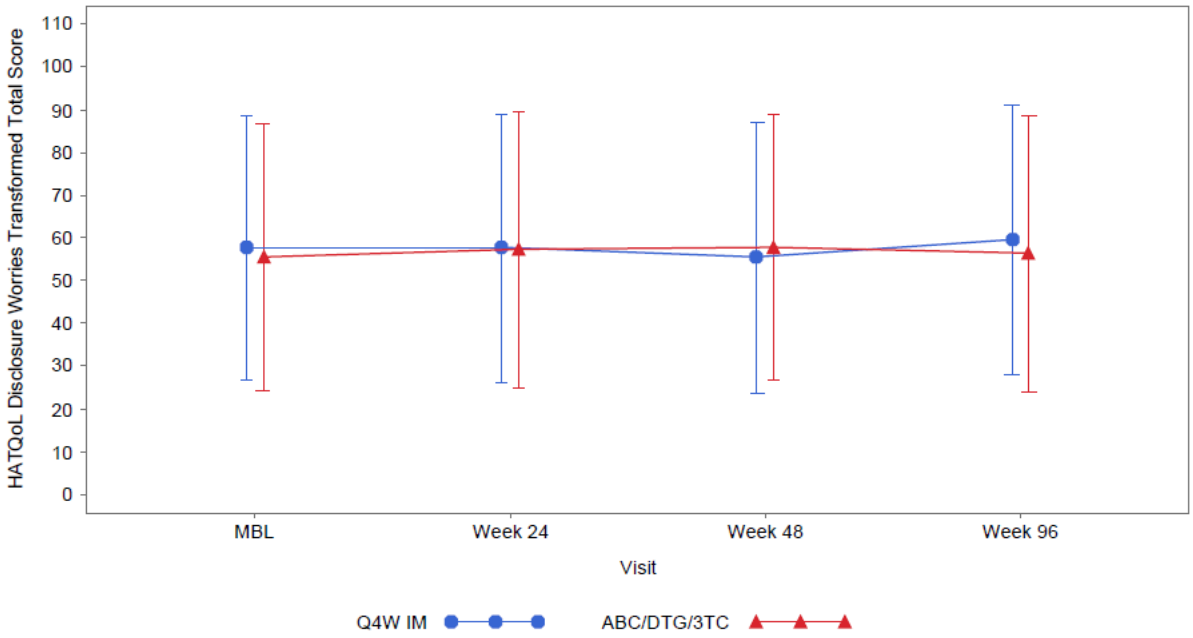


Abbildung 13: Verlauf der absoluten Werte des HAT-QoL Disclosure Worries Total Score im Studienverlauf der Studie FLAIR [Mittelwert ± Standardabweichung]

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

Nicht relevant.

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.

Für den hier dargestellten relevanten Datenschnitt zu Woche 96 können keine Ergebnisse eines indirekten Vergleichs zu diesem Endpunkt dargestellt werden, da in ATLAS-2M Daten zur Lebensqualität lediglich bis Woche 48 erhoben wurden. Die Ergebnisse zu Woche 48 inklusive eines indirekten Vergleichs sind in Anhang 4-I zu diesem Modul 4 A dargestellt. Bei der Diskussion des Zusatznutzens in Abschnitt 4.4.2 wird kurz auf die Ergebnisse zum Endpunkt HAT-QoL nach 48 Wochen Studiendauer eingegangen.

4.3.2.1.3.6 Veränderung des HIVTSQ-Score gegenüber Baseline zu Woche 96 – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-130: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich für den Endpunkt Veränderung des HIVTSQ-Score gegenüber Baseline zu Woche 96 herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	CAB+RPV Q2M	CAB+RPV Q1M	CAR
1	ATLAS-2M			
2	FLAIR		●	●

Dieser Endpunkt wurde zu Woche 96 nur in der Studie FLAIR erhoben, in ATLAS-2M jedoch nicht. Es kann daher kein indirekter Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt werden. Im Folgenden werden dennoch die Ergebnisse der Einzelstudie FLAIR für den HIVTSQ-Score dargestellt.

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

Tabelle 4-131: Operationalisierung von Veränderung des HIVTSQ-Score gegenüber Baseline zu Woche 96

Studie	Operationalisierung
FLAIR	Der HIVTSQ (*HIV Treatment Satisfaction Questionnaire)* wurde in dieser Studie in der sog. *status version* verwendet und misst anhand von 12 Fragen die Therapiezufriedenheit der Patienten. jede Frage wird mittels einer Skala von 0 (am schlechtesten) bis 6 abgefragt (am besten). Die Patienten sollten den HIVTSQ im Rahmen der Visiten an Tag 1 sowie zu Woche 4b, Woche 24 Woche 44 und 96 ausfüllen. Der HIVTSQ sollte zum Studienbesuch unmittelbar vor dem Beginn jeglicher weiterer, für die jeweilige Visite angesetzter Messungen ausgefüllt werden. Hier dargestellt wird die sog. *status version* des HIVTSQ. Es werden Werte von 0 bis 66 erreicht. Höhere Werte entsprechen jeweils einer besseren Therapiezufriedenheit. Die Analysen basieren jeweils auf der ITT-E Population. Für die mittleren Änderungen werden die Ergebnisse mittels MMRM (*Mixed Model for Repeated Measures*) angegeben, adjustiert für Visit, Geschlecht, Alter, Ethnizität, Baseline HIVTSQ Score (Tag 1) und Behandlung×Visit und Viruslast zu Beginn der Induktionsphase (Woche -20). Zusätzlich wird Hedges‘ g als standardisiertes Effektmaß angegeben.
ATLAS-2M	siehe Abschnitt 4.3.1

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 4-132: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung des HIVTSQ-Score gegenüber Baseline zu Woche 96 in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FLAIR	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie FLAIR besitzt auf Studienebene niedriges Verzerrungspotenzial. Der Endpunkt wurde von den Patienten selbst erhoben, die unverblindet bzgl. der Behandlungsgruppe waren. Es kann davon ausgegangen werden, dass trotz des offenen Studiendesigns der Patient in seiner individuellen Bewertung nicht von den Bewertungen anderer Patienten oder insbesondere anderer Patienten der alternativen Behandlungsgruppe beeinflusst wurde. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, es liegt keine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt hindeuten.

Das Verzerrungspotenzial für die Studie ATLAS-2M für diesen Endpunkt ist ebenfalls als niedrig einzuschätzen, wie in Abschnitt 4.3.1 begründet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung des HIVTSQ-Score gegenüber Baseline zu Woche 96 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-133: Ergebnisse für Veränderung des HIVTSQ-Score gegenüber Baseline zu Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse: MMRM	
	Baseline		Woche 96				
	N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 96 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung zu Woche 96 Differenz[a] [95%-KI] p-Wert	Mittlere Änderung zu Woche 96 Hedges' g Differenz[a] [95%-KI] p-Wert
FLAIR						2,60	0,44
CAB+RPV Q1M	259	59,3±7,37	252	61,8±5,73	2,4±7,06	[1,48; 3,73]	[0,26; 0,62]
CAR	266	59,1±7,55	260	59,0±8,00	-0,3±7,48	p<0,001	p<0,001

Quelle: Tabellen 6.07 und 6.08 in den Zusatzanalysen

[a] Differenz: CAB + RPV Q1M minus CAR

Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, CAR = current antiretroviral therapy, Q1M = einmal monatlich, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, MMRM = Mixed Model for Repeated Measures

MMRM: adjustiert für Visit, Geschlecht, Alter, Ethnizität, Baseline HAT-QoL Score (Tag 1) und Behandlung×Visit und Viruslast zu Beginn der Induktionsphase (Woche -20; ≤ 100.000 vs. > 100.000 Kopien/ml).

Unter CAB + RPV Q1M ist ein Anstieg der mittleren Werte um 2,4 Punkte zu sehen, während sich die Werte unter CAR kaum ändern. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant und zudem klinisch relevant zugunsten von CAB + RPV Q1M ($p < 0,001$).

Folgende Abbildungen zeigen die absoluten Werte im Studienverlauf.

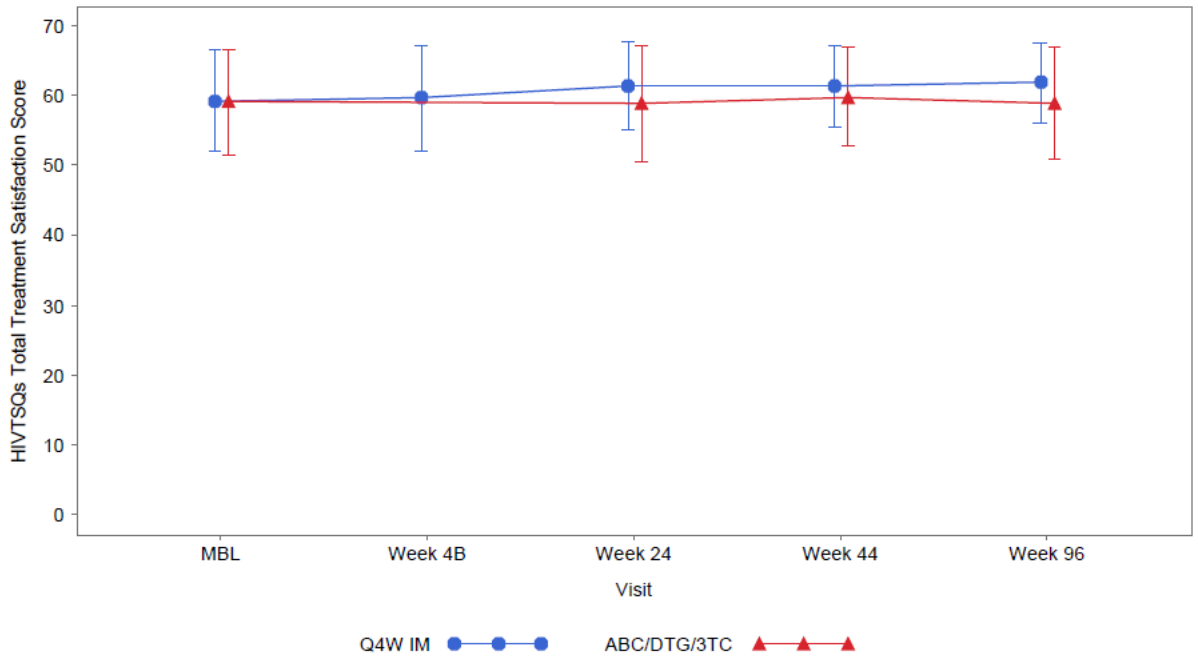


Abbildung 14: Verlauf der absoluten Werte des HIVTSQ im Studienverlauf der Studie FLAIR [Mittelwert ± Standardabweichung]

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

Nicht relevant.

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.

Für den hier dargestellten relevanten Datenschnitt zu Woche 96 können keine Ergebnisse eines indirekten Vergleichs zu diesem Endpunkt dargestellt werden, da in ATLAS-2M Daten zur Lebensqualität lediglich bis Woche 48 erhoben wurden. Die Ergebnisse zu Woche 48 inklusive eines indirekten Vergleichs sind in Anhang 4-I zu diesem Modul 4 A dargestellt. Bei der Diskussion des Zusatznutzens in Abschnitt 4.4.2 wird kurz auf die Ergebnisse zum Endpunkt HIVTSQ nach 48 Wochen Studiendauer eingegangen.

4.3.2.1.3.7 Mortalität bis Woche 96 – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-134: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich für den Endpunkt Mortalität bis Woche 96 herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	CAB+RPV Q2M	CAB+RPV Q1M	CAR
1	ATLAS-2M	●	●	
2	FLAIR		●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

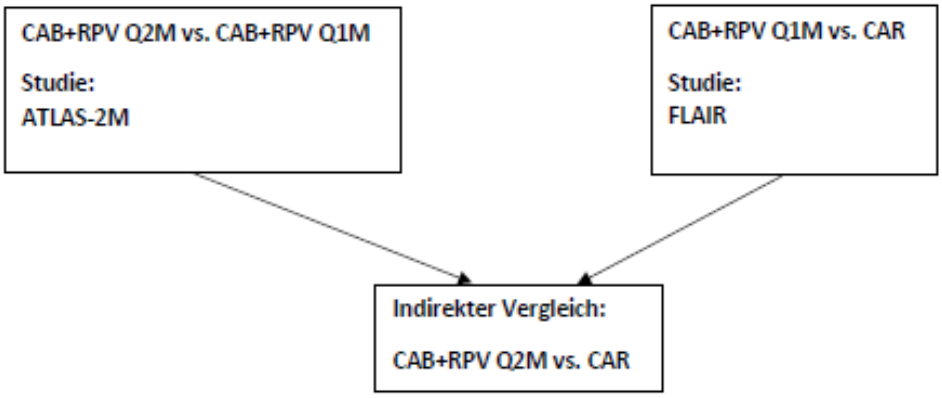


Abbildung 15: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt Mortalität bis Woche 96

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

Tabelle 4-135: Operationalisierung von Mortalität bis Woche 96

Studie	Operationalisierung
FLAIR	Anzahl der Patienten, die als Todesfälle im Rahmen der Studie bis Woche 96 gemeldet wurden. Als Effektschätzer für dichotome Endpunkte werden das relative Risiko, Odds Ratio und die Risikodifferenz mit den jeweiligen 95%-Konfidenzintervallen und p-Werten dargestellt. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf der *Safety Population*.
ATLAS-2M	siehe Abschnitt 4.3.1

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 4-136: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität bis Woche 96 in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FLAIR	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ATLAS-2M	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie FLAIR besitzt auf Studienebene niedriges Verzerrungspotenzial. Der Endpunkt wurde vom Prüfarzt dokumentiert, der unverblindet bzgl. der Behandlungsgruppe war. Diese Tatsache hat jedoch bei diesem objektiv erhobenen Endpunkt keine Auswirkungen auf ein mögliches erhöhtes Verzerrungspotenzial. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, es liegt keine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt hindeuten.

Das Verzerrungspotenzial für die Studie ATLAS-2M für diesen Endpunkt ist ebenfalls als niedrig einzuschätzen, wie in Abschnitt 4.3.1 begründet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität bis Woche 96 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Ergebnisse der Studie ATLAS-2M sind ausführlich in Abschnitt 4.3.1 dargestellt und werden an dieser Stelle nicht wiederholt berichtet.

Tabelle 4-137: Ergebnisse für Mortalität bis Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**RR [95%-KI], p-Wert OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
	CAB+RPV Q1M	CAR	CAB+RPV Q1M	CAR	CAB+RPV Q1M vs. CAR
FLAIR	283	283	0 (0)	0 (0)	- - -
Quelle: Abschnitt 7.3.1 im Studienbericht Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q1M = einmal monatlich, CAR = current antiretroviral therapy, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz					

Es ist kein Todesfall im Studienverlauf aufgetreten.

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

Nicht relevant.

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.

Aufgrund der geringen Anzahl von Todesfällen wird kein indirekter Vergleich durchgeführt.

4.3.2.1.3.8 Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-138: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	CAB+RPV Q2M	CAB+RPV Q1M	CAR
1	ATLAS-2M	●	●	
2	FLAIR		●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

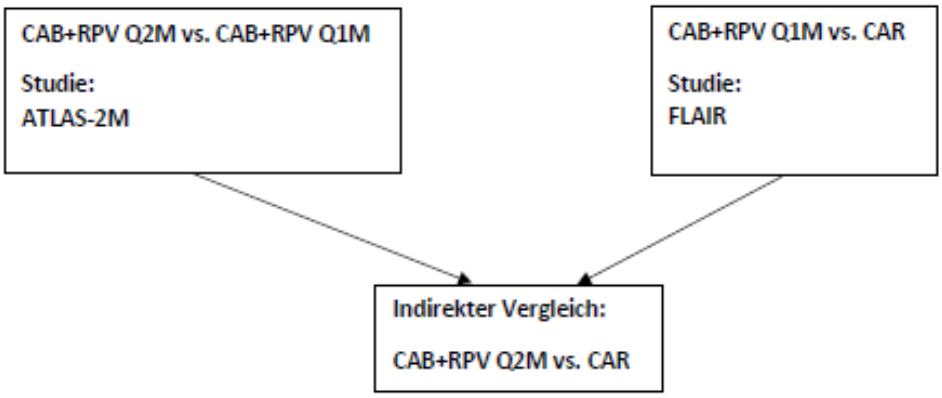


Abbildung 16: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse bis Woche 96

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

Tabelle 4-139: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen bis Woche 96

Studie	Operationalisierung
FLAIR	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) im Rahmen der Studie bis Woche 96 gemeldet wurde. Als Effektschätzer für dichotome Endpunkte werden das relative Risiko, Odds Ratio und die Risikodifferenz mit den jeweiligen 95%-Konfidenzintervallen und p-Werten dargestellt. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf der *Safety Population*.
ATLAS-2M	siehe Abschnitt 4.3.1

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 4-140: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FLAIR	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
ATLAS-2M	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie FLAIR besitzt auf Studienebene niedriges Verzerrungspotenzial. Der Endpunkt wurde vom Prüfarzt dokumentiert, der unverblindet bzgl. der Behandlungsgruppe war. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, es liegt keine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Es existieren keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt hindeuten. Bei diesem Endpunkt werden alle Ereignisse unabhängig von ihrem Schweregrad berichtet und gezählt. Durch die offene Studiendurchführung kann das Vorliegen eines Reporting-Bias nicht ausgeschlossen werden. Daher wird ein potenziell erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt gesehen.

Das Verzerrungspotenzial für die Studie ATLAS-2M für diesen Endpunkt ist ebenfalls als niedrig einzuschätzen, wie in Abschnitt 4.3.1 begründet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Ergebnisse der Studie ATLAS-2M sind ausführlich in Abschnitt 4.3.1 dargestellt und werden an dieser Stelle nicht wiederholt berichtet.

Tabelle 4-141: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**RR [95%-KI], p-Wert OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
	CAB+RPV Q1M	CAR	CAB+RPV Q1M	CAR	CAB+RPV Q1M vs. CAR
FLAIR	283	283	274 (97)	242 (86)	1,13 [1,07; 1,19], p<0,001 5,16 [2,46; 10,83], p<0,001 11,31% [6,73%; 15,89%], p<0,001

Quelle: Tabelle 3.01 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q1M = einmal monatlich, CAR = current antiretroviral therapy, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz

Die Rate der Patienten mit unerwünschten Ereignissen im CAB + RPV Q1M Arm liegt höher als unter der Vergleichstherapie. Der Unterschied zwischen den Studienarmen liegt bei 11 Prozentpunkten und ist statistisch signifikant zugunsten der Vergleichstherapie ($p < 0,001$). Dieser Unterschied ist primär durch unerwünschte Ereignisse „Reaktionen an der Injektionsstelle“ verursacht, da solche nur im CAB + RPV Q1M-Arm auftreten können. Diese Ereignisse werden weiter unten separat diskutiert.

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

Nicht relevant.

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.

Folgende Tabelle zeigt das Ergebnis des indirekten Vergleichs zwischen CAB + RPV Q2M und CAR.

Tabelle 4-142: Ergebnis des indirekten Vergleichs für unerwünschte Ereignisse bis Woche 96

	Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert
CAB+RPV Q2M vs. CAB+RPV Q1M	0,98 [0,95; 1,01] p=0,154
CAB+RPV Q1M vs. CAR	1,13 [1,07; 1,19] p<0,001
indirekter Vergleich: CAB+RPV Q2M vs. CAR	1,06 [0,96; 1,16] p=0,252
Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q2M = einmal alle zwei Monate, Q1M = einmal monatlich, CAR = current antiretroviral therapy, KI = Konfidenzintervall	

Das Ergebnis des indirekten Vergleichs zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Therapien.

Beide RCT, die für den indirekten Vergleich herangezogen werden, sind Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die homogen geplant waren bezüglich ihres Designs und der Studienpopulationen. Die Anwendung der Bucher-Methode ist somit *per se* methodisch gerechtfertigt und eine valide Interpretation des Effektschätzers aus dem indirekten Vergleich möglich. Zur Konsistenz des indirekten Schätzers im Vergleich zu direkten Schätzern kann keine Aussage getroffen werden, da keine Evidenz aus direkten Vergleichen zwischen CAB + RPV Q2M und CAR vorliegt.

Da nahezu alle eingeschlossenen Patienten kaukasischer Abstammung waren und die Studiendurchführung ausschließlich in europäischen oder nordamerikanischen Zentren erfolgte, ist von einer sehr guten Übertragbarkeit der Ergebnisse des indirekten Vergleichs beider Studien auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen. Siehe hierzu auch Abschnitt 4.3.2.1.2.1.

4.3.2.1.3.9 Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 96 – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-143: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 96 herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	CAB+RPV Q2M	CAB+RPV Q1M	CAR
1	ATLAS-2M	●	●	
2	FLAIR		●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

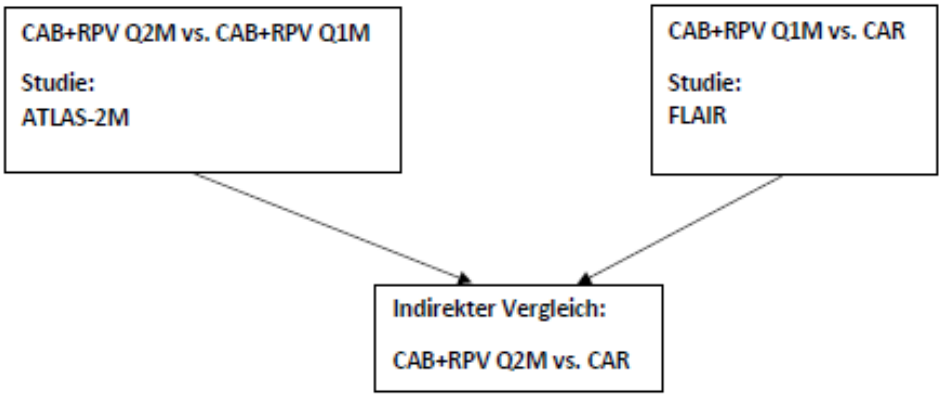


Abbildung 17: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 96

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

Tabelle 4-144: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT bis Woche 96

Studie	Operationalisierung
FLAIR	Anzahl der Patienten, für die pro SOC bzw. PT mindestens ein unerwünschtes Ereignis im Rahmen der Studie bis Woche 96 gemeldet wurde. In diesem Abschnitt werden die Anzahlen und Raten der Patienten pro SOC bzw. PT dargestellt, falls die Patientenzahl mit Ereignissen in dieser Studie mind. 10 beträgt (lt. Anforderungskriterium dieser Dossiervorlage). Für solche PT, die ausschließlich aufgrund der Injektion an der Injektionsstelle auftreten können, werden keine Meta-Analysen durchgeführt, da in diesen Fällen ein Vergleich der beiden unterschiedlichen Interventionen nicht sinnvoll ist. Darüber hinaus sind für alle SOC und PT jeweils insgesamt und nach Schweregrad die Effektschätzer (relatives Risiko, Odds Ratio und Risikodifferenz) mit den jeweiligen 95%-Konfidenzintervallen und p-Werten in den Zusatzanalysen (Anhang 4-H) dargestellt. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf der *Safety Population*.
ATLAS-2M	siehe Abschnitt 4.3.1

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 4-145: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 96 in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FLAIR	niedrig	nein	ja	Ja	ja	hoch
ATLAS-2M	niedrig	nein	ja	Ja	ja	hoch

Die Studie FLAIR besitzt auf Studienebene niedriges Verzerrungspotenzial. Der Endpunkt wurde vom Prüfarzt dokumentiert, der unverblindet bzgl. der Behandlungsgruppe war. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, es liegt keine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Es existieren keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt hindeuten. Bei diesem Endpunkt werden alle Ereignisse unabhängig von ihrem Schweregrad berichtet und gezählt. Durch die offene Studiendurchführung kann das Vorliegen eines Reporting-Bias nicht ausgeschlossen werden. Daher wird ein potenziell erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt gesehen.

Die Ergebnisse der Studie ATLAS-2M sind ausführlich in Abschnitt 4.3.1 dargestellt und werden an dieser Stelle nicht wiederholt berichtet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-146: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie FLAIR	**Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)**		
SOC PT	**CAB+RPV Q1M N=283**	**CAR N=283**	**Relatives Risiko[a] CAB+RPV Q1M vs. CAR RR [95%-KI], p-Wert**
Infections and infestations			
any	226 (80%)	209 (74%)	1,08 [0,99; 1,18], p=0,091
Nasopharyngitis	78 (28%)	63 (22%)	1,24 [0,93; 1,65], p=0,146
Upper respiratory tract infection	47 (17%)	41 (14%)	1,15 [0,78; 1,68], p=0,487
Influenza	37 (13%)	29 (10%)	1,28 [0,81; 2,02], p=0,296
Gastroenteritis	22 (8%)	20 (7%)	1,10 [0,61; 1,97], p=0,749
Bronchitis	18 (6%)	17 (6%)	1,06 [0,56; 2,01], p=0,861
Syphilis	18 (6%)	17 (6%)	1,06 [0,56; 2,01], p=0,861
Pharyngitis	20 (7%)	13 (5%)	1,54 [0,78; 3,03], p=0,213
Respiratory tract infection viral	14 (5%)	13 (5%)	1,08 [0,52; 2,25], p=0,844
Rhinitis	13 (5%)	14 (5%)	0,93 [0,44; 1,94], p=0,844
Oral herpes	18 (6%)	5 (2%)	**3,60 [1,36; 9,56], p=0,010**
Tonsillitis	13 (5%)	8 (3%)	1,63 [0,68; 3,86], p=0,271
Gonorrhoea	11 (4%)	9 (3%)	1,22 [0,51; 2,90], p=0,649
Sinusitis	12 (4%)	8 (3%)	1,50 [0,62; 3,61], p=0,366
Urethritis	12 (4%)	8 (3%)	1,50 [0,62; 3,61], p=0,366
Urinary tract infection	8 (3%)	12 (4%)	0,67 [0,28; 1,61], p=0,366
Folliculitis	10 (4%)	9 (3%)	1,11 [0,46; 2,69], p=0,816
Respiratory tract infection	7 (2%)	11 (4%)	0,63 [0,25; 1,62], p=0,342
Gastroenteritis viral	11 (4%)	6 (2%)	1,83 [0,69; 4,89], p=0,226
Proctitis gonococcal	8 (3%)	9 (3%)	0,89 [0,35; 2,27], p=0,806
Anal chlamydia infection	8 (3%)	7 (2%)	1,14 [0,42; 3,11], p=0,794
Conjunctivitis	10 (4%)	4 (1%)	2,50 [0,79; 7,88], p=0,118
Furuncle	6 (2%)	8 (3%)	0,75 [0,26; 2,13], p=0,590
Herpes simplex	6 (2%)	7 (2%)	0,86 [0,29; 2,52], p=0,779
Ear infection	5 (2%)	5 (2%)	1,20 [0,37; 3,89], p=0,761
Papilloma viral infection	7 (2%)	4 (1%)	1,75 [0,52; 5,91], p=0,368
Tooth infection	8 (3%)	3 (1%)	2,67 [0,71; 9,95], p=0,144
Chlamydial infection	7 (2%)	3 (1%)	2,33 [0,61; 8,93], p=0,216
Herpes zoster	9 (2%)	1 (<1%)	9,00 [1,15; 70,57], p=0,037
Laryngitis	6 (2%)	4 (1%)	1,50 [0,43; 5,26], p=0,526
Urethritis gonococcal	5 (2%)	5 (2%)	1,00 [0,29; 3,42], p=1,000

General disorders and administration site conditions			
any	249 (88%)	36 (13%)	**6,92 [5,08; 9,41], p<0,001**
Injection site pain[b]	235 (83%)	0 (0%)	-
Injection site nodule[b]	58 (20%)	0 (0%)	-
Injection site induration[b]	44 (16%)	0 (0%)	-
Pyrexia	30 (11%)	7 (2%)	4,29 [1,91; 9,60], p<0,001
Injection site swelling[b]	30 (11%)	0 (0%)	-
Injection site pruritus[b]	26 (9%)	0 (0%)	-
Fatigue	12 (4%)	10 (4%)	1,20 [0,53; 2,73], p=0,664
Influenza like illness	14 (5%)	8 (3%)	1,75 [0,75; 4,11], p=0,198
Asthenia	16 (6%)	2 (<1%)	8,00 [1,86; 34,47], p=0,005
Injection site erythema[b]	17 (6%)	0 (0%)	-
Gastrointestinal disorders			
any	138 (49%)	107 (38%)	**1,29 [1,07; 1,56], p=0,009**
Diarrhoea	34 (15%)	38 (13%)	1,13 [0,76; 1,70], p=0,549
Nausea	18 (6%)	13 (5%)	1,38 [0,69; 2,77], p=0,358
Abdomial pain	16 (6%)	11 (4%)	1,45 [0,69; 3,08], p=0,327
Haemorrhoids	20 (7%)	6 (2%)	**3,33 [1,36; 8,18], p=0,009**
Vomiting	16 (6%)	5 (2%)	**3,20 [1,19; 8,62], p=0,021**
Dyspepsia	16 (6%)	4 (1%)	**4,00 [1,35; 11,82], p=0,012**
Toothache	12 (4%)	7 (2%)	1,71 [0,68; 4,29], p=0,250
Proctitis	11 (4%)	3 (1%)	**3,67 [1,03; 13,01], p=0,044**
Abdomial pain upper	8 (3%)	5 (2%)	1,60 [0,53; 4,83], p=0,405
Gastrooesophageal reflux disease	6 (2%)	6 (2%)	1,00 [0,33; 3,66], p=1,000
Constipation	8 (3%)	3 (1%)	2,67 [0,71; 9,95], p=0,144
Dental caries	4 (1%)	7 (2%)	0,57 [0,17; 1,93], p=0,368
Gastritis	6 (2%)	5 (2%)	1,20 [0,37; 3,89], p=0,761
Musculoskeletal and connective tissue disorders			
any	95 (34%)	66 (23%)	**1,44 [1,10; 1,88], p=0,008**
Back pain	34 (12%)	18 (6%)	**1,89 [1,09; 3,26], p=0,023**
Arthralgia	16 (6%)	15 (5%)	1,07 [0,54; 2,12], p=0,853
Myalgia	18 (6%)	7 (2%)	**2,57 [1,09; 6,06], p=0,031**
Musculoskeletal pain	8 (3%)	11 (4%)	0,73 [0,30; 1,78], p=0,486
Muscle contracture	7 (2%)	6 (2%)	1,17 [0,40; 3,43], p=0,779
Pain in extremity	10 (4%)	2 (<1%)	**5,00 [1,11; 22,62], p=0,037**
Neck pain	6 (2%)	6 (2%)	0,83 [0,26; 2,70], p=0,761
Musculoskeletal chest pain	8 (3%)	2 (<1%)	4,00 [0,86; 18,67], p=0,078

Nervous system disorders			
any	87 (31%)	50 (18%)	**1,74 [1,28; 2,36], p<0,001**
Headache	50 (18%)	33 (12%)	**1,52 [1,01; 2,28], p=0,046**
Dizziness	17 (6%)	4 (1%)	**4,25 [1,45; 12,47], p=0,008**
Skin and subcutaneous tissue disorders			
any	64 (23%)	48 (17%)	1,33 [0,95; 1,87], p=0,093
Rash	6 (2%)	12 (4%)	0,50 [0,19; 1,31], p=0,160
Eczema	8 (3%)	7 (2%)	1,14 [0,42; 3,11], p=0,794
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders			
any	59 (21%)	51 (18%)	1,16 [0,83; 1,62], p=0,396
Cough	15 (5%)	19 (7%)	0,79 [0,41; 1,52], p=0,480
Oropharyngeal pain	17 (6%)	7 (2%)	**2,43 [1,02; 5,77], p=0,044**
Rhinitis allergic	12 (4%)	2 (<1%)	**6,00 [1,36; 26,57], p=0,018**
Catarrh	7 (2%)	4 (1%)	1,75 [0,52; 5,92], p=0,368
Nasal congestion	2 (<1%)	9 (3%)	0,22 [0,05; 1,02], p=0,053
Injury, poisoning and procedural complications			
any	49 (17%)	55 (19%)	0,89 [0,63; 1,26], p=0,515
Arthropod bite	5 (2%)	8 (3%)	0,63 [0,21; 1,89], p=0,405
Contusion	8 (3%)	5 (2%)	1,60 [0,53; 4,83], p=0,405
Ligament sprain	6 (2%)	4 (1%)	1,50 [0,43; 5,26], p=0,526
Psychiatric disorders			
any	56 (20%)	39 (14%)	1,44 [0,99; 2,09], p=0,058
Anxiety	16 (6%)	8 (3%)	2,00 [0,87; 4,60], p=0,103
Insomnia	11 (4%)	8 (3%)	1,38 [0,56; 3,37], p=0,486
Depression	10 (4%)	6 (2%)	1,67 [0,61; 4,52], p=0,316
Investigations			
any	56 (20%)	34 (12%)	**1,65 [1,11; 2,44], p=0,013**
Blood creatinine phosphokinase increased	11 (4%)	8 (3%)	1,38 [0,56; 3,37], p=0,486
Lipase increased	7 (2%)	4 (1%)	1,75 [0,52; 5,91], p=0,368
Metabolism and nutrition disorders			
any	44 (16%)	37 (13%)	1,19 [0,79; 1,78], p=0,402
Vitamin D deficiency	25 (9%)	21 (7%)	1,19 [0,68; 2,08], p=0,539
Neoplasms benign, malignant and unspecified			
any	30 (11%)	29 (10%)	1,03 [0,64; 1,68], p=0,891
Anogenital warts	16 (6%)	10 (4%)	1,60 [0,74; 3,47], p=0,233

Reproductive system and breast disorders any	35 (12%)	23 (8%)	1,52 [0,92; 2,51], p=0,100
Renal and urinary disorders any Dysuria	18 (6%) 7 (2%)	13 (5%) 3 (1%)	1,38 [0,69; 2,77], p=0,358 2,33 [0,61; 8,93], p=0,216
Blood and lymphatic system disorders any Anaemia	18 (6%) 9 (3%)	12 (4%) 5 (2%)	1,50 [0,74; 3,06], p=0,264 1,80 [0,61; 5,30], p=0,286
Immune system disorders any Seasonal allergy	16 (6%) 11 (4%)	9 (3%) 5 (2%)	1,78 [0,80; 3,96], p=0,159 2,20 [0,77; 6,25], p=0,139
Ear and labyrinth disorders any	11 (4%)	12 (4%)	0,92 [0,41; 2,04], p=0,831
Eye disorders any	16 (6%)	7 (2%)	2,29 [0,96; 5,47], p=0,063
Vascular disorders **any** Hypertension	16 (6%) 6 (2%)	6 (2%) 4 (1%)	**2,67 [1,06; 6,72], p=0,037** 1,50 [0,43; 5,26], p=0,526

Quelle: Tabelle 3.01 in den jeweiligen Zusatzanalysen.

[a] Weitere Effektschätzer (Odds Ratio, Risikodifferenz) sind in den Zusatzanalysen enthalten.
[b] Diese Ereignisse können nur im CAB+RPV Q1M Arm auftreten.

Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, CAR = current antiretroviral therapy, SOC = System Organ Class, PT = Preferred Term, Q1M = einmal monatlich

Statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Vergleichstherapie treten in den folgenden SOC bzw. PT auf:

- *Oral herpes* (PT), p = 0,010
- *General disorder and administration site conditions* (SOC), p < 0,001
- *Gastrointestinal disorders* (SOC), p = 0,009
- *Haemorrhoids* (PT), p = 0,009
- *Vomiting* (PT), p = 0,021
- *Dyspepsia* (PT), p = 0,012
- *Proctitis* (PT), p = 0,044
- *Musculoskeletal and connective tissue disorders* (SOC), p = 0,008
- *Back pain* (PT), p = 0,023
- *Myalgia* (PT), p = 0,031
- *Pain in exgtremity* (PT), p = 0,037
- *Nervous system disorders* (SOC), p < 0,001
- *Headache* (PT), p = 0,046
- *Dizziness* (PT), p = 0,008
- *Oropharyngeal pain* (PT), p = 0,044
- *Rhinitis allergic* (PT), p = 0,018
- *Investigations* (SOC), p = 0,013
- *Vascular disorders* (SOC), p = 0,037

Bezüglich der SOC *General disorder and administration site conditions* ist das häufige Auftreten der Ereignisse durch Injektions-Reaktionen verursacht. Da Injektionen nur im CAB + RPV Q1M Arm verabreicht werden, können diese Ereignisse im Vergleichsarm bei der oralen Einnahme in Form von Tabletten nicht auftreten.

Ansonsten sind die relativen Häufigkeiten der unerwünschten Ereignisse über beide Studienarme weitestgehend vergleichbar.

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

Nicht relevant.

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.

Folgende Tabelle zeigt die Ergebnisse der indirekten Vergleiche zwischen CAB + RPV Q2M und CAR für diejenigen SOC und PT, für die die Häufigkeitskriterien sowohl für ATLAS-2M als auch für FLAIR erfüllt waren.

Tabelle 4-147: Ergebnis des indirekten Vergleichs für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 96

SOC **PT**	**Indirekter Vergleich** **Relatives Risiko** **CAB+RPV Q2M vs. CAR[a]** **RR [95%-KI]**
General disorders and administration site conditions	
any	**7,12 [5,20; 9,74], p<0,001**
Pyrexia	**3,09 [1,21; 7,91], p=0,018**
Fatigue	0,58 [0,21; 1,62], p=0,299
Influenza like illness	1,03 [0,33; 3,24], p=0,961
Asthenia	**11,20 [2,12; 59,14], p=0,004**
Infections and infestations	
any	0,98 [0,85; 1,12], p=0,741
Nasopharyngitis	1,14 [0,75; 1,75], p=0,534
Upper respiratory tract infection	0,78 [0,47; 1,31], p=0,351
Gastroenteritis	0,52 [0,23; 1,18], p=0,116
Syphilis	0,87 [0,36; 2,09], p=0,750
Influenza	1,77 [0,77; 4,07], p=0,181
Bronchitis	0,93 [0,36; 2,40], p=0,875
Pharyngitis	1,03 [0,38; 2,75], p=0,960
Gonorrhoea	1,22 [0,39; 3,85], p=0,732
Sinusitis	1,25 [0,37; 4,17], p=0,717
Chlamydial infection	3,50 [0,70; 17,44], p=0,126
Urinary tract infection	0,74 [0,21; 2,58], p=0,638
Conjunctivitis	2,50 [0,58; 10,82], p=0,220
Respiratory tract infection viral	0,86 [0,27; 2,79], p=0,804
Proctitis gonococcal	0,69 [0,18; 2,68], p=0,593
Tonsillitis	0,74 [0,19; 2,87], p=0,662
Anal chlamydia infection	1,17 [0,41; 7,16], p=0,460
Respiratory tract infection	0,73 [0,18; 2,86], p=0,649
Oral herpes	0,98 [0,20; 4,86], p=0,982
Urethritis	0,83 [0,21; 3,36], p=0,798
Folliculitis	0,95 [0,24; 3,45], p=0,945
Rhinitis	0,58 [0,15; 2,19], p=0,423
Herpes zoster	6,43 [0,61; 67,59], p=0,121
Gastroenteritis viral	1,05 [0,22; 5,01], p=0,954

Gastrointestinal disorders	
any	1,03 [0,77; 1,37], p=0,854
Diarrhoea	1,01 [0,55; 1,84], p=0,976
Nausea	0,63 [0,23; 1,73], p=0,368
Haemorrhoids	0,83 [0,20; 3,41], p=0,800
Constipation	0,50 [0,08; 3,02], p=0,450
Dyspepsia	2,91 [0,71; 11,88], p=0,137
Toothache	1,20 [0,32; 4,51], p=0,787
Abdomial pain	1,45 [0,43; 4,95], p=0,549
Gastrooesophageal reflux disease	0,86 [0,18; 4,06], p=0,846
Abdomial pain upper	0,69 [0,12; 3,91], p=0,671
Vomiting	4,80 [0,97; 23,76], p=0,055
Musculoskeletal and connective tissue disorders	
any	1,16 [0,81; 1,65], p=0,412
Back pain	1,59 [0,77; 3,32], p=0,213
Arthralgia	0,90 [0,37; 2,17], p=0,808
Pain in extremity	2,50 [0,47; 13,24], p=0,281
Myalgia	2,34 [0,70; 7,78], p=0,166
Musculoskeletal pain	0,83 [0,22; 3,19], p=0,788
Musculoskeletal chest pain	6,00 [0,82; 43,79], p=0,077
Skin and subcutaneous tissue disorders	
any	1,17 [0,76; 1,81], p=0,466
Rash	0,45 [0,13; 1,64], p=0,228
Eczema	0,62 [0,16; 2,37], p=0,481
Nervous system disorders	
any	1,49 [0,97; 2,27], p=0,066
Headache	1,34 [0,72; 2,48], p=0,358
Dizziness	**5,16 [1,44; 18,54], p=0,012**
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	
any	0,78 [0,49; 1,24], p=0,295
Cough	0,61 [0,26; 1,45], p=0,264
Oropharyngeal pain	1,41 [0,45; 4,35], p=0,554
Rhinitis allergic	3,60 [0,60; 21,63], p=0,161
Nasal congestion	**0,12 [0,02; 0,80], p=0,028**
Injury, poisoning and procedural complications	
any	**0,50 [0,31; 0,81], p=0,0049**
Contusion	1,20 [0,26; 5,50], p=0,814
Ligament sprain	0,67 [0,12; 3,70], p=0,643
Arthropod bite	**0,13 [0,02; 0,81], p=0,029**
Psychiatric disorders	
Any	1,36 [0,82; 2,26], p=0,236
Insomnia	0,57 [0,19; 1,72], p=0,318
Anxiety	**3,33 [1,12; 9,89], p=0,030**
Depression	1,25 [0,29; 5,31], p=0,762

Investigations any	 0,96 [0,52; 1,79], p=0,908
Neoplasms benign, malignant and unspecified any Anogenital warts	 0,64 [0,30; 1,35], p=0,244 0,67 [0,18; 2,42], p=0,538
Reproductive system and breast disorders any	 1,88 [0,89; 3,97], p=0,096
Vascular disorders any Hypertension	 2,67 [0,88; 8,10], p=0,084 1,64 [0,37; 7,26], p=0,517
Renal and urinary disorders Any Dysuria	 0,45 [0,16; 1,22], p=0,117 0,78 [0,12; 5,03], p=0,792
Metabolism and nutrition disorders any	 1,26 [0,59; 2,70], p=0,553
Eye disorders any	 1,60 [0,53; 4,79], p=0,401
Ear and labyrinth disorders any	 0,57 [0,19; 1,75], p=0,328
Immune system disorders any Seasonal allergy	 1,78 [0,59; 5,33], p=0,305 2,93 [0,67; 12,87], p=0,154
Blood and lymphatic system disorders any	 1,23 [0,40; 3,77], p=0,721
Quelle: eigene Berechnungen [a] gemeinsamer Brückenkomparator: CAB+RPV Q1M Abkürzungen: SOC = System Organ Class, PT = Preferred Term, RR = relatives Risiko, CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q2M = einmal alle zwei Monate, Q1M = einmal monatlich, CAR = current antiretroviral regimen, KI = Konfidenzintervall	

Im indirekten Vergleich liegt für die folgende SOC

- *Injury, poisoning and procedural complications*, p = 0,0049

sowie für die beiden PT

- *Nasal congestion*, p = 0,028
- *Arthropod bite*, p = 0,029

jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von CAB + RPV Q2M gegenüber CAR vor.

Zugunsten von CAR gegenüber CAB + RPV Q2M liegen hingegen statistisch signifikante Unterschiede für die folgenden SOC bzw. PT vor:

- *General disorders and administration site conditions* (SOC), p < 0,001

- *Myalgia* (PT), p = 0,018
- *Asthenia* (PT), p = 0,004
- *Dizziness* (PT), p = 0,012
- *Anxiety* (PT), p = 0,030.

Beide RCT, die für den indirekten Vergleich herangezogen werden, sind Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die homogen geplant waren bezüglich ihres Designs und der Studienpopulationen. Die Anwendung der Bucher-Methode ist somit *per se* methodisch gerechtfertigt und eine valide Interpretation des Effektschätzers aus dem indirekten Vergleich möglich. Zur Konsistenz des indirekten Schätzers im Vergleich zu direkten Schätzern kann keine Aussage getroffen werden, da keine Evidenz aus direkten Vergleichen zwischen CAB + RPV Q2M und CAR vorliegt.

Da nahezu alle eingeschlossenen Patienten kaukasischer Abstammung waren und die Studiendurchführung ausschließlich in europäischen oder nordamerikanischen Zentren erfolgte, ist von einer sehr guten Übertragbarkeit der Ergebnisse des indirekten Vergleichs beider Studien auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen. Siehe hierzu auch Abschnitt 4.3.2.1.2.1.

4.3.2.1.3.10 Unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 96 – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-148: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 96 herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	CAB+RPV Q2M	CAB+RPV Q1M	CAR
1	ATLAS-2M	●	●	
2	FLAIR		●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

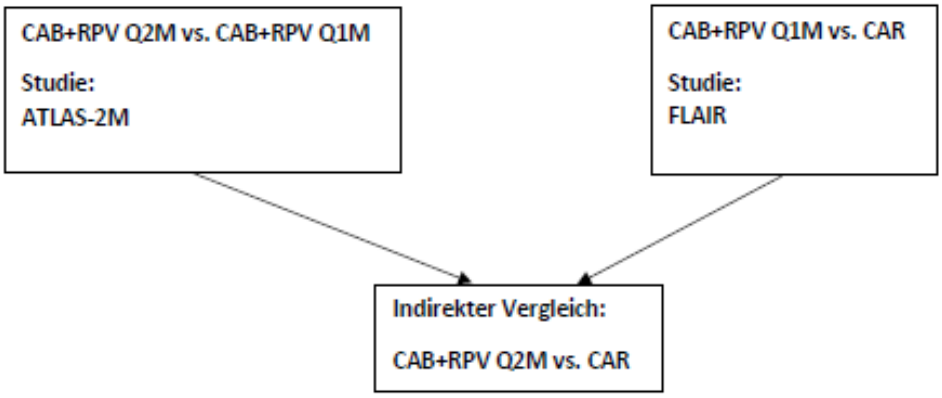


Abbildung 18: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 96

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

Tabelle 4-149: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis Woche 96

Studie	Operationalisierung
FLAIR	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) von Grad 3 oder 4 im Rahmen der Studie bis Woche 96 gemeldet wurde. Die Klassifizierung des Schweregrads erfolgte durch die Beurteilung des Prüfarztes anhand der DAIDS (*Division of AIDS*) Toxizitätsskala. Grad 3 bzw. Grad 4 entspricht demnach dem Schweregrad „schwer" bzw. „potenziell lebensbedrohlich“. Als Effektschätzer für dichotome Endpunkte werden das relative Risiko, Odds Ratio und die Risikodifferenz mit den jeweiligen 95%-Konfidenzintervallen und p-Werten dargestellt. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf der *Safety Population*. Detaillierte Analysen zu den Ereignissen nach SOC und PT sind den Zusatzanalysen (Anhang 4-H) zu entnehmen.
ATLAS-2M	siehe Abschnitt 4.3.1

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 4-150: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 96 in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FLAIR	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ATLAS-2M	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie FLAIR besitzt auf Studienebene niedriges Verzerrungspotenzial. Der Endpunkt wurde vom Prüfarzt dokumentiert, der unverblindet bzgl. der Behandlungsgruppe war. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, es liegt keine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt hindeuten. Trotz der bereits erläuterten a priori bestehenden Ungleichheit zwischen beiden Behandlungsgruppen hinsichtlich der Beurteilung von unerwünschten Ereignissen bei dem offenem Studiendesign, wird bei unerwünschten Ereignissen vom Schweregrad 3 oder 4 nicht von einem erhöhten

Verzerrungspotenzial ausgegangen, da hier eine im Vergleich zu weniger schweren unerwünschten Ereignissen noch genauere kausale Berücksichtigung der Umstände bei der Beurteilung durch den Prüfarzt sowie das Einbeziehen von Plausibilitätsargumenten vorausgesetzt werden kann.

Das Verzerrungspotenzial für die Studie ATLAS-2M für diesen Endpunkt ist ebenfalls als niedrig einzuschätzen, wie in Abschnitt 4.3.1 begründet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 96 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Ergebnisse der Studie ATLAS-2M sind ausführlich in Abschnitt 4.3.1 dargestellt und werden an dieser Stelle nicht wiederholt berichtet.

Tabelle 4-151: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**RR [95%-KI], p-Wert OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
	CAB+RPV Q1M	CAR	CAB+RPV Q1M	CAR	CAB+RPV Q1M vs. CAR
FLAIR	283	283	40 (14)	16 (6)	2,50 [1,43; 4,36], p=0,001 2,75 [1,50; 5,03], p=0,001 8,48% [3,61%; 13,35%], p<0,001

Quelle: Tabelle 3.02 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q1M = einmal monatlich, CAR = current antiretroviral therapy, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz

Die Raten der Patienten mit Ereignis ist im CAB + RPV Q1M Arm um 8 Prozentpunkte höher als unter der Vergleichstherapie. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant (p = 0,001).

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

Nicht relevant.

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.

Folgende Tabelle zeigt das Ergebnis des indirekten Vergleichs zwischen CAB + RPV Q2M und CAR.

Tabelle 4-152: Ergebnis des indirekten Vergleichs für unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 96

	Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert
CAB+RPV Q2M vs. CAB+RPV Q1M	0,79 [0,52; 1,21] p=0,276
CAB+RPV Q1M vs. CAR	2,50 [1,43; 4,36] p=0,001
indirekter Vergleich: CAB+RPV Q2M vs. CAR	1,98 [0,98; 3,97] p=0,056
Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q2M = einmal alle zwei Monate, Q1M = einmal monatlich, CAR = current antiretroviral therapy, KI = Konfidenzintervall	

Das Ergebnis des indirekten Vergleichs zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Therapien.

Beide RCT, die für den indirekten Vergleich herangezogen werden, sind Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die homogen geplant waren bezüglich ihres Designs und der Studienpopulationen. Die Anwendung der Bucher-Methode ist somit *per se* methodisch gerechtfertigt und eine valide Interpretation des Effektschätzers aus dem indirekten Vergleich möglich. Zur Konsistenz des indirekten Schätzers im Vergleich zu direkten Schätzern kann keine Aussage getroffen werden, da keine Evidenz aus direkten Vergleichen zwischen CAB + RPV Q2M und CAR vorliegt.

Da nahezu alle eingeschlossenen Patienten kaukasischer Abstammung waren und die Studiendurchführung ausschließlich in europäischen oder nordamerikanischen Zentren erfolgte, ist von einer sehr guten Übertragbarkeit der Ergebnisse des indirekten Vergleichs der beiden Studien auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen. Siehe hierzu auch Abschnitt 4.3.2.1.2.1.

4.3.2.1.3.11 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-153: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	CAB+RPV Q2M	CAB+RPV Q1M	CAR
1	ATLAS-2M	●	●	
2	FLAIR		●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

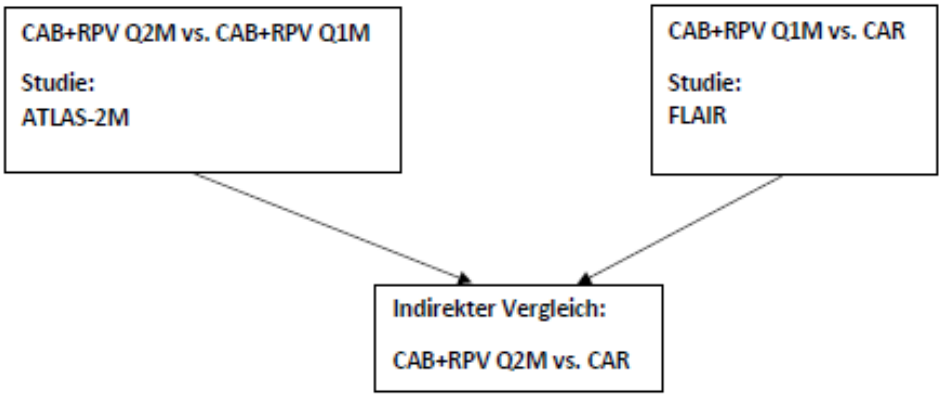


Abbildung 19: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 96

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

Tabelle 4-154: Operationalisierung von schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 96

Studie	Operationalisierung
FLAIR	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) im Rahmen der Studie bis Woche 96 gemeldet wurde. Ein SUE ist definiert als UE, für welches mindestens eines der folgenden Umstände zutrifft: • Tod (s. unten) • unmittelbar lebensbedrohliche Situation • nötige Hospitalisierung bzw. Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts • resultierende Behinderung bzw. Invalidität • kongenitale Anomalie / Geburtsfehler • klinisch relevantes Ereignis (z.B. medizinische Intervention, um eine der obigen Konsequenzen zu verhindern) • assoziierte Leberverletzung und verschlechterte Leberfunktion Todesfälle, die im Rahmen der Studienteilnahme aufgetreten sind, werden in der vorliegenden Operationalisierung nicht gezählt (s. hierzu eigenen Endpunkt zur Mortalität). Als Effektschätzer für dichotome Endpunkte werden das relative Risiko, Odds Ratio und die Risikodifferenz mit den jeweiligen 95%-Konfidenzintervallen und p-Werten dargestellt. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf der *Safety Population*. Detaillierte Analysen zu den Ereignissen nach SOC und PT sind den Zusatzanalysen (Anhang 4-H) zu entnehmen.
ATLAS-2M	siehe Abschnitt 4.3.1

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 4-155: Bewertung des Verzerrungspotenzials für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FLAIR	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ATLAS-2M	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie FLAIR und ATLAS besitzt auf Studienebene niedriges Verzerrungspotenzial. Der Endpunkt wurde vom Prüfarzt dokumentiert, der unverblindet bzgl. der Behandlungsgruppe war. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, es liegt keine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt hindeuten. Trotz der bereits erläuterten a priori bestehenden Ungleichheit zwischen beiden Behandlungsgruppen hinsichtlich der Beurteilung von unerwünschten Ereignissen bei dem offenem Studiendesign, wird bei unerwünschten Ereignissen vom Schweregrad 3 oder 4 nicht von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen, da hier eine im Vergleich zu weniger schweren unerwünschten Ereignissen noch genauere kausale Berücksichtigung der Umstände bei der Beurteilung durch den Prüfarzt sowie das Einbeziehen von Plausibilitätsargumenten vorausgesetzt werden kann.

Das Verzerrungspotenzial für die Studie ATLAS-2M für diesen Endpunkt ist ebenfalls als niedrig einzuschätzen, wie in Abschnitt 4.3.1 begründet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Ergebnisse der Studie ATLAS-2M sind ausführlich in Abschnitt 4.3.1 dargestellt und werden an dieser Stelle nicht wiederholt berichtet.

Tabelle 4-156: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**RR [95%-KI], p-Wert OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
	CAB+RPV Q2M	CAB+RPV Q1M	CAB+RPV Q2M	CAB+RPV Q1M	CAB+RPV Q2M vs. CAB+RPV Q1M
FLAIR	283	283	24 (8)	22 (8)	1,09 [0,63; 1,90], p=0,758 1,10 [0,60; 2,01], p=0,758 0,71% [-3,80%; 5,21%], p=0,758

Quelle: Tabelle 3.03 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q2M = einmal alle zwei Monate, Q1M = einmal monatlich, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz

Die Ereignisrate liegt in beiden Studienarmen bei jeweils 8 %. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

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

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht relevant.

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.

Folgende Tabelle zeigt das Ergebnis des indirekten Vergleichs zwischen CAB + RPV Q2M und CAR.

Tabelle 4-157: Ergebnis des indirekten Vergleichs für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 96

	Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert
CAB+RPV Q2M vs. CAB+RPV Q1M	1,38 [0,74; 2,57] p=0,318
CAB+RPV Q1M vs. CAR	1,09 [0,63; 1,90] p=0,758
indirekter Vergleich: CAB+RPV Q2M vs. CAR	1,50 [0,65; 3,46] p=0,342
Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q2M = einmal alle zwei Monate, Q1M = einmal monatlich, CAR = current antiretroviral therapy, KI = Konfidenzintervall	

Das Ergebnis des indirekten Vergleichs zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Therapien.

Beide RCT, die für den indirekten Vergleich herangezogen werden, sind Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die homogen geplant waren bezüglich ihres Designs und der Studienpopulationen. Die Anwendung der Bucher-Methode ist somit *per se* methodisch gerechtfertigt und eine valide Interpretation des Effektschätzers aus dem indirekten Vergleich möglich. Zur Konsistenz des indirekten Schätzers im Vergleich zu direkten Schätzern kann keine Aussage getroffen werden, da keine Evidenz aus direkten Vergleichen zwischen CAB + RPV Q2M und CAR vorliegt.

Da nahezu alle eingeschlossenen Patienten kaukasischer Abstammung waren und die Studiendurchführung ausschließlich in europäischen oder nordamerikanischen Zentren erfolgte, ist von einer sehr guten Übertragbarkeit der Ergebnisse des indirekten Vergleichs beider Studien auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen. Siehe hierzu auch Abschnitt 4.3.2.1.2.1.

4.3.2.1.3.12 Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Therapieabbruch geführt hatten– indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-158: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Therapieabbruch geführt hatten, herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	CAB+RPV Q2M	CAB+RPV Q1M	CAR
1	ATLAS-2M	●	●	
2	FLAIR		●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

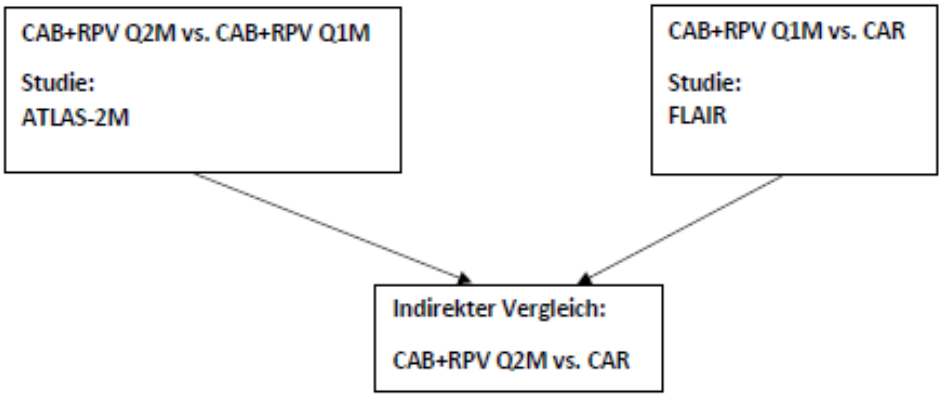


Abbildung 20: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Therapieabbruch geführt hatten

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

Tabelle 4-159: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen bis Woche 96, die zum Therapieabbruch geführt hatten

Studie	Operationalisierung
FLAIR	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE), das zum Therapieabbruch geführt hatte, im Rahmen der Studie bis Woche 96 gemeldet wurde. Als Effektschätzer für dichotome Endpunkte werden das relative Risiko, Odds Ratio und die Risikodifferenz mit den jeweiligen 95%-Konfidenzintervallen und p-Werten dargestellt. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf der *Safety Population*. Detaillierte Analysen zu den Ereignissen nach SOC und PT sind den Zusatzanalysen (Anhang 4-H) zu entnehmen.
ATLAS-2M	siehe Abschnitt 4.3.1

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 4-160: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Therapieabbruch geführt hatten, in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FLAIR	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
ATLAS-2M	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie FLAIR besitzt auf Studienebene niedriges Verzerrungspotenzial. Der Endpunkt wurde vom Prüfarzt dokumentiert, der unverblindet bzgl. der Behandlungsgruppe war. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, es liegt keine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Es existieren keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt hindeuten. Bei diesem Endpunkt werden alle Ereignisse unabhängig von ihrem Schweregrad berichtet und gezählt. Durch die offene Studiendurchführung kann das Vorliegen eines Reporting-Bias nicht ausgeschlossen werden. Daher wird ein potenziell erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt gesehen.

Das Verzerrungspotenzial für die Studie ATLAS-2M für diesen Endpunkt ist ebenfalls als niedrig einzuschätzen, wie in Abschnitt 4.3.1 begründet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Therapieabbruch geführt hatten, für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Ergebnisse der Studie ATLAS-2M sind ausführlich in Abschnitt 4.3.1 dargestellt und werden an dieser Stelle nicht wiederholt berichtet.

Tabelle 4-161: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Therapieabbruch geführt hatten, aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**RR [95%-KI], p-Wert OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
	CAB+RPV Q1M	CAR	CAB+RPV Q1M	CAR	CAB+RPV Q1M vs. CAR
FLAIR	283	283	14 (5)	4 (1)	3,50 [1,17; 10,50], p=0,025 3,63 [1,18; 11,17], p=0,025 3,53% [0,66%; 6,41%], p=0,016

Quelle: Tabelle 3.04 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q1M = einmal monatlich, CAR = current antiretroviral therapy, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz

Die Raten der Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt hatten, ist im CAB + RPV Q1M Arm um vier Prozentpunkte höher als im Vergleichsarm. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant (p = 0,025).

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

Nicht relevant.

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.

Folgende Tabelle zeigt das Ergebnis des indirekten Vergleichs zwischen CAB + RPV Q2M und CAR.

Tabelle 4-162: Ergebnis des indirekten Vergleichs für unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Therapieabbruch geführt hatten

	Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert
CAB+RPV Q2M vs. CAB+RPV Q1M	0,93 [0,46; 1,90] p=0,849
CAB+RPV Q1M vs. CAR	3,50 [1,17; 10,50] p=0,025
indirekter Vergleich: CAB+RPV Q2M vs. CAR	3,27 [0,88; 12,10] p=0,076
Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q2M = einmal alle zwei Monate, Q1M = einmal monatlich, CAR = current antiretroviral therapy, KI = Konfidenzintervall	

Das Ergebnis des indirekten Vergleichs zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Therapien.

Beide RCT, die für den indirekten Vergleich herangezogen werden, sind Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die homogen geplant waren bezüglich ihres Designs und der Studienpopulationen. Die Anwendung der Bucher-Methode ist somit *per se* methodisch gerechtfertigt und eine valide Interpretation des Effektschätzers aus dem indirekten Vergleich möglich. Zur Konsistenz des indirekten Schätzers im Vergleich zu direkten Schätzern kann keine Aussage getroffen werden, da keine Evidenz aus direkten Vergleichen zwischen CAB + RPV Q2M und CAR vorliegt.

Da nahezu alle eingeschlossenen Patienten kaukasischer Abstammung waren und die Studiendurchführung ausschließlich in europäischen oder nordamerikanischen Zentren erfolgte, ist von einer sehr guten Übertragbarkeit der Ergebnisse des indirekten Vergleichs

beider Studien auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen. Siehe hierzu auch Abschnitt 4.3.2.1.2.1.

4.3.2.1.3.13 Inzidenz von CDC Klasse 3 Ereignissen bis Woche 96 – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-163: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich für den Endpunkt Inzidenz von CDC Klasse 3 Ereignissen bis Woche 96 herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	CAB+RPV Q2M	CAB+RPV Q1M	CAR
1	ATLAS-2M	●	●	
2	FLAIR		●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

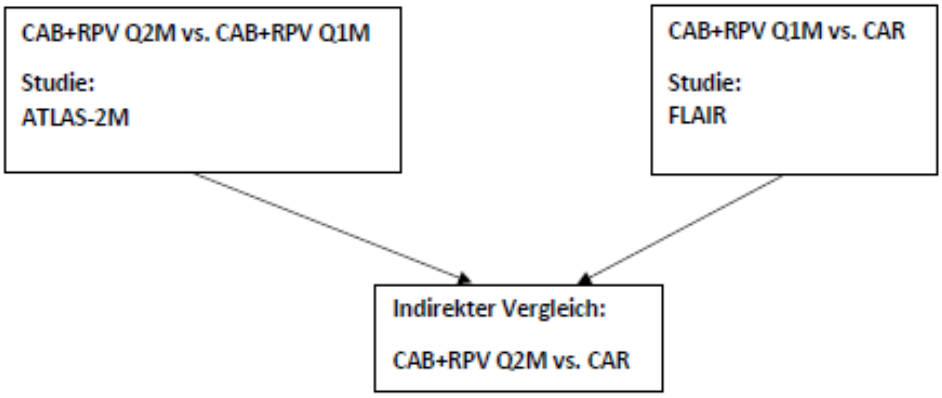


Abbildung 21: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt Inzidenz von CDC Klasse 3 Ereignissen bis Woche 96

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

Tabelle 4-164: Operationalisierung von Inzidenz von CDC Klasse 3 Ereignissen bis Woche 96

Studie	Operationalisierung
FLAIR	Das CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) hat 2014 eine Einteilung der HIV-Infektion definiert, die das Fortschreiten der Infektion bzw. Erkrankung in vier Klassen (0 bis 3) einteilt (18). Klasse 0 steht hierbei für das frühe Infektionsstadium, bei welchem ein negativer HIV-Laborbefund ≤ 180 Tage vor dem positiven HIV-Laborbefund vorlag. Die Klassen 1 bis 3 sind jeweils durch die CD4+ Zellzahl bzw. das Vorliegen von mind. einer AIDS-definierenden Erkrankung definiert. Für Patienten ab 6 Jahren gelten folgende Kriterien: - Klasse 1: CD4+ Zellzahl ≥ 500/µl oder ≥ 26 % der gesamten Leukozytenzahl - Klasse 2: CD4+ Zellzahl 200 - 499/µl oder 14 % bis 25 % der gesamten Leukozytenzahl - Klasse 3: CD4+ Zellzahl < 200/µl oder < 14 % der gesamten Leukozytenzahl oder Vorliegen mind. einer AIDS-definierenden Erkrankung. Als Effektschätzer werden relatives Risiko, Odds Ratio und Risikodifferenz für die Patienten mit Klasse 3 Ereignissen zu Woche 96 angegeben. Die Analysen basieren auf der Safety Population.
ATLAS-2M	siehe Abschnitt 4.3.1

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 4-165: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Inzidenz von CDC Klasse 3 Ereignissen bis Woche 96 in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FLAIR	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ATLAS-2M	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie FLAIR besitzt auf Studienebene niedriges Verzerrungspotenzial. Der Endpunkt wurde verblindet in einem zentralen Labor analysiert bzw. das Vorliegen von AIDS-defnierenden Erkrankungen mittels objektiver Diagnosen bestimmt. Das ITT-Prinzip wurde

nach den anerkannten Standards umgesetzt, es liegt somit keine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt hindeuten.

Das Verzerrungspotenzial für die Studie ATLAS-2M für diesen Endpunkt ist ebenfalls als niedrig einzuschätzen, wie in Abschnitt 4.3.1 begründet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Inzidenz von CDC Klasse 3 Ereignissen bis Woche 96 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Ergebnisse der Studie ATLAS-2M sind ausführlich in Abschnitt 4.3.1 dargestellt und werden an dieser Stelle nicht wiederholt berichtet.

Tabelle 4-166: Ergebnisse für Inzidenz von CDC Klasse 3 Ereignissen bis Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**RR [95%-KI], p-Wert OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
	CAB+RPV Q1M	CAR	CAB+RPV Q1M	CAR	CAB+RPV Q1M vs. CAR
FLAIR	283	283	0 (0)	2 (<1)	NA NA NA

Quelle: Tabelle 3.26 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q1M = einmal monatlich, CAR = current antiretroviral therapy, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz, NA = nicht berechenbar

Es sind nur zwei Patienten mit neuem CDC Klasse 3 Ereignis hinzu gekommen. Beide Patienten waren im Vergleichsarm.

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

Nicht relevant.

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.

Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten mit Ereignis wird kein indirekter Vergleich durchgeführt.

4.3.2.1.3.14 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Injektionsstelle bis Woche 96 – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-167: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Injektionsstelle bis Woche 96 herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	CAB+RPV Q2M	CAB+RPV Q1M	CAR
1	ATLAS-2M	●	●	
2	FLAIR		●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

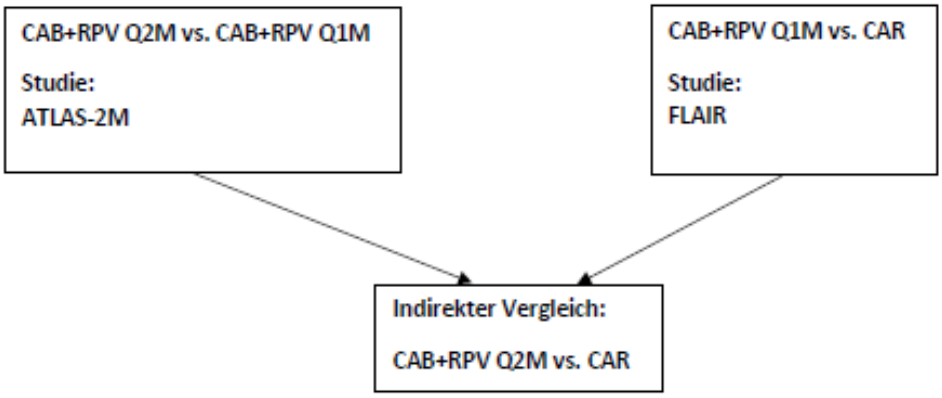


Abbildung 22: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Injektionsstelle bis Woche 96

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

Tabelle 4-168: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Reaktionen an der Injektionsstelle bis Woche 96

Studie	Operationalisierung
FLAIR	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse dieser Kategorie im Rahmen der Studie bis Woche 96 gemeldet wurde. Eine Dokumentation der Definition der unerwünschten Ereignisse ist dem Appendix des Analyseplans für die *Integrated Summary of Safety and Efficacy* (27) zu entnehmen. Da diese Ereignisse nur im CAB+RPV Q1M Studienarm auftreten können, werden keine Effektschätzer berichtet, sondern ausschließlich die Anzahl der Patienten mit Ereignis mit der zugehörigen Rate. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf der *Safety Population*. Detaillierte Analysen zu den Ereignissen nach Schweregrad (nicht schwer, schwer bzw. schwerwiegend) sind den Zusatzanalysen Anhang 4-H zu entnehmen.
ATLAS-2M	siehe Abschnitt 4.3.1

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 4-169: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Injektionsstelle bis Woche 96 in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FLAIR	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
ATLAS-2M	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie FLAIR besitzen auf Studienebene niedriges Verzerrungspotenzial. Der Endpunkt wurde vom Prüfarzt dokumentiert, der unverblindet bzgl. der Behandlungsgruppe war. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, es liegt keine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Es existieren keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt hindeuten. Bei diesem Endpunkt werden alle Ereignisse unabhängig von ihrem Schweregrad berichtet und gezählt. Durch die offene

Studiendurchführung kann das Vorliegen eines Reporting-Bias nicht ausgeschlossen werden. Daher wird ein potenziell erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt gesehen.

Das Verzerrungspotenzial für die Studie ATLAS-2M für diesen Endpunkt ist ebenfalls als niedrig einzuschätzen, wie in Abschnitt 4.3.1 begründet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Injektionsstelle bis Woche 96 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Ergebnisse der Studie ATLAS-2M sind ausführlich in Abschnitt 4.3.1 dargestellt und werden an dieser Stelle nicht wiederholt berichtet.

Tabelle 4-170: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Injektionsstelle bis Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**RR [95%-KI], p-Wert OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
	CAB+RPV Q1M	CAR	CAB+RPV Q1M	CAR	CAB+RPV Q1M vs. CAR
FLAIR	283	283	245 (87)	-	- - -

Quelle: Tabelle 3.05 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q1M = einmal monatlich, CAR = current antiretroviral therapy, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz

Reaktionen an der Injektionsstelle können nur im CAB + RPV Q1M Arm auftreten. Sie traten bei 87 % der Patienten in diesem Arm auf. Diese unerwünschten Ereignisse und Reaktionen an der Injektionsstelle traten damit insgesamt zwar häufig auf, sie waren jedoch zu 99 % der Ereignisse maximal vom Schweregrad 2, in keinem einzigen Fall schwerwiegend und sie bildeten sich in ca. 89 % der Ereignisse innerhalb von 7 Tagen zurück, wobei die mediane Dauer der Reaktionen an der Injektionsstelle drei Tage betrug. Nur in ca. 1 % der Patienten führten diese Ereignisse zum Studienabbruch.

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

Nicht relevant.

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.

Es wird kein indirekter Vergleich durchgeführt, da diese Ereignisse in den Studien FLAIR und ATLAS ausschließlich im Studienarm mit CAB + RPV Q1M auftreten können.

4.3.2.1.3.15 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatotoxizität bis Woche 96 – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-171: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatotoxizität bis Woche 96 herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	CAB+RPV Q2M	CAB+RPV Q1M	CAR
1	ATLAS-2M	●	●	
2	FLAIR		●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

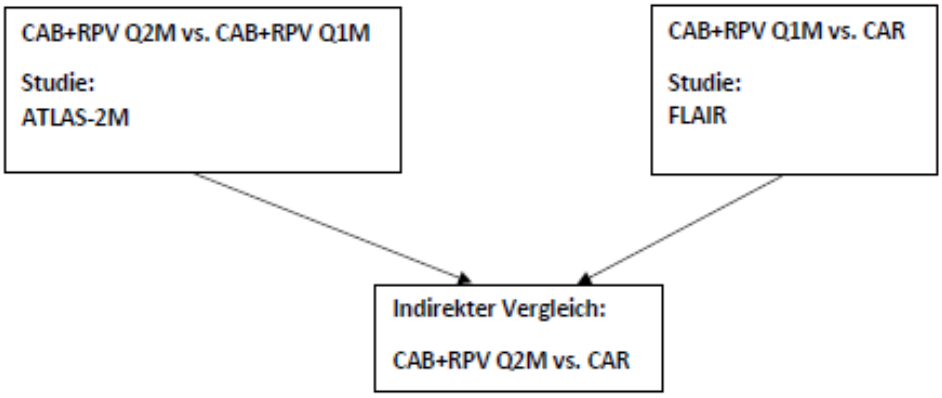


Abbildung 23: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatotoxizität bis Woche 96

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

Tabelle 4-172: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Hepatotoxizität bis Woche 96

Studie	Operationalisierung
FLAIR	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse dieser Kategorie im Rahmen der Studie bis Woche 96 gemeldet wurde. Eine Dokumentation der Definition der unerwünschten Ereignisse ist dem Appendix des Analyseplans für die *Integrated Summary of Safety and Efficacy* (27) zu entnehmen. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf der *Safety Population*. Detaillierte Analysen zu den Ereignissen nach Schweregrad (nicht schwer, schwer bzw. schwerwiegend) sind den Zusatzanalysen (Anhang 4-H) zu entnehmen.
ATLAS-2M	siehe Abschnitt 4.3.1

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 4-173: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatotoxizität bis Woche 96 in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FLAIR	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
ATLAS-2M	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie FLAIR besitzt auf Studienebene niedriges Verzerrungspotenzial. Der Endpunkt wurde vom Prüfarzt dokumentiert, der unverblindet bzgl. der Behandlungsgruppe war. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, es liegt keine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Es existieren keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt hindeuten. Bei diesem Endpunkt werden alle Ereignisse unabhängig von ihrem Schweregrad berichtet und gezählt. Durch die offene Studiendurchführung kann das Vorliegen eines Reporting-Bias nicht ausgeschlossen werden. Daher wird ein potenziell erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt gesehen.

Das Verzerrungspotenzial für die Studie ATLAS-2M für diesen Endpunkt ist ebenfalls als niedrig einzuschätzen, wie in Abschnitt 4.3.1 begründet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatotoxizität bis Woche 96 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Ergebnisse der Studie ATLAS-2M sind ausführlich in Abschnitt 4.3.1 dargestellt und werden an dieser Stelle nicht wiederholt berichtet.

Tabelle 4-174: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatotoxizität bis Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**RR [95%-KI], p-Wert OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
	CAB+RPV Q1M	CAR	CAB+RPV Q1M	CAR	CAB+RPV Q1M vs. CAR
FLAIR	283	283	4 (1)	1 (<1)	4,00 [0,45; 35,57], p=0,214 4,04 [0,45; 36,40], p=0,213 1,06% [-0,48%; 2,60%], p=0,177

Quelle: Tabelle 3.06 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q1M = einmal monatlich, CAR = current antiretroviral therapy, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz

Es traten sehr wenige Ereignisse der Hepatotoxizität auf. Pro Studienarm lag die Rate der Patienten mit Ereignis bei maximal 1 %.

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

Nicht relevant.

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.

Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten mit Ereignis in allen eingeschlossenen Studien wird kein indirekter Vergleich durchgeführt.

4.3.2.1.3.16 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 96 – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-175: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 96 herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	CAB+RPV Q2M	CAB+RPV Q1M	CAR
1	ATLAS-2M	●	●	
2	FLAIR		●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

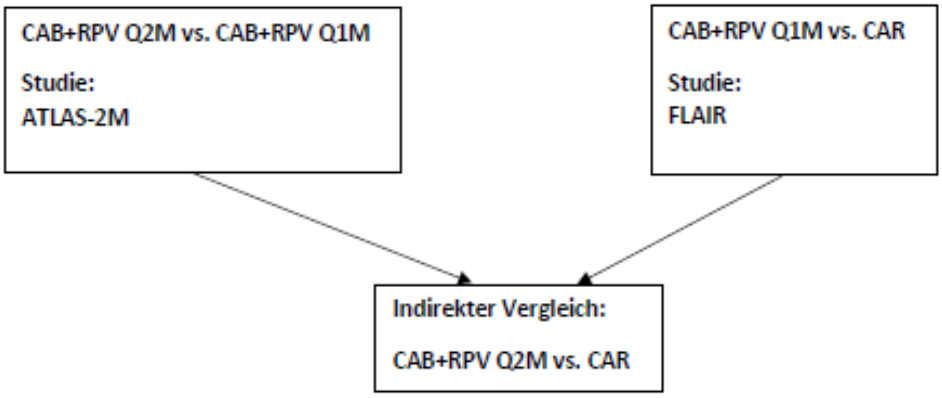


Abbildung 24: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 96

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

Tabelle 4-176: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 96

Studie	Operationalisierung
FLAIR	Anzahl der Patienten, für die im Rahmen der Studie bis Woche 96 eine Hypersensitivitätsreaktion gemeldet wurde, die laut Studienprotokoll zum Studienabbruch geführt hatte. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf der *Safety Population*. Detaillierte Analysen zu den Ereignissen nach Schweregrad (nicht schwer, schwer bzw. schwerwiegend) sind ggf. den Zusatzanalysen (Anhang 4-H) zu entnehmen.
ATLAS-2M	siehe Abschnitt 4.3.1

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 4-177: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 96 in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FLAIR	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
ATLAS-2M	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie FLAIR besitzt auf Studienebene niedriges Verzerrungspotenzial. Der Endpunkt wurde vom Prüfarzt dokumentiert, der unverblindet bzgl. der Behandlungsgruppe war. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, es liegt keine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Es existieren keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt hindeuten. Bei diesem Endpunkt werden alle Ereignisse unabhängig von ihrem Schweregrad berichtet und gezählt. Durch die offene Studiendurchführung kann das Vorliegen eines Reporting-Bias nicht ausgeschlossen werden. Daher wird ein potenziell erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt gesehen.

Das Verzerrungspotenzial für die Studie ATLAS-2M für diesen Endpunkt ist ebenfalls als niedrig einzuschätzen, wie in Abschnitt 4.3.1 begründet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 96 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Ergebnisse der Studie ATLAS-2M sind ausführlich in Abschnitt 4.3.1 dargestellt und werden an dieser Stelle nicht wiederholt berichtet.

Tabelle 4-178: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**RR [95%-KI], p-Wert OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
	CAB+RPV Q1M	CAR	CAB+RPV Q1M	CAR	CAB+RPV Q1M vs. CAR
FLAIR	283	283	0 (0)	0 (0)	NA NA NA

Quelle: Tabelle 3.07 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q1M = einmal monatlich, CAR = current antiretroviral therapy, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz, NA = nicht berechenbar

Es traten keine Hypersensitivitätsreaktionen auf.

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

Nicht relevant.

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.

Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten mit Ereignis in beiden eingeschlossenen Studien wird kein indirekter Vergleich durchgeführt.

4.3.2.1.3.17 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag bis Woche 96 – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-179: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag bis Woche 96 herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	CAB+RPV Q2M	CAB+RPV Q1M	CAR
1	ATLAS-2M	●	●	
2	FLAIR		●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

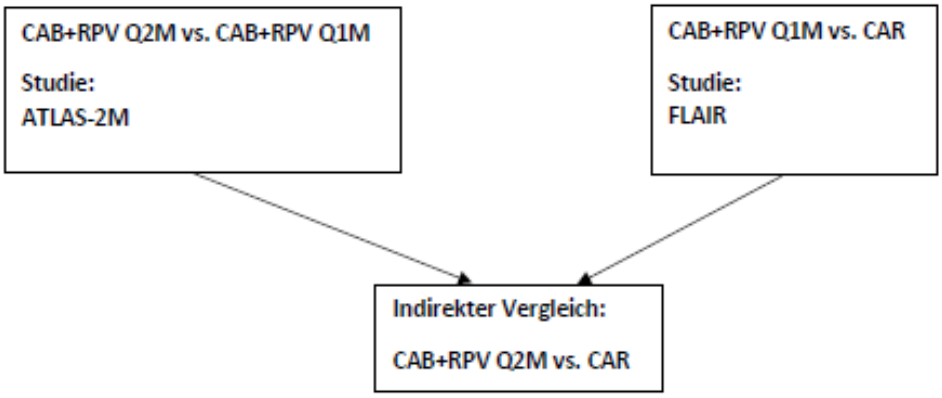


Abbildung 25: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag bis Woche 96

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

Tabelle 4-180: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Hautausschlag bis Woche 96

Studie	Operationalisierung
FLAIR	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse dieser Kategorie im Rahmen der Studie bis Woche 96 gemeldet wurde. Eine Dokumentation der Definition der unerwünschten Ereignisse ist dem Appendix des Analyseplans für die *Integrated Summary of Safety and Efficacy* (27) zu entnehmen. Die dort getroffene Einschränkung auf Ereignisse von Grad 3 und 4 wurde hier nicht angewandt. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf der *Safety Population*. Detaillierte Analysen zu den Ereignissen nach Schweregrad (nicht schwer, schwer bzw. schwerwiegend) sind den Zusatzanalysen (Anhang 4-H) zu entnehmen.
ATLAS-2M	siehe Abschnitt 4.3.1

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 4-181: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag bis Woche 96 in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FLAIR	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
ATLAS-2M	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie FLAIR besitzt auf Studienebene niedriges Verzerrungspotenzial. Der Endpunkt wurde vom Prüfarzt dokumentiert, der unverblindet bzgl. der Behandlungsgruppe war. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, es liegt keine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Es existieren keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt hindeuten. Bei diesem Endpunkt werden alle Ereignisse unabhängig von ihrem Schweregrad berichtet und gezählt. Durch die offene Studiendurchführung kann das Vorliegen eines Reporting-Bias nicht ausgeschlossen werden. Daher wird ein potenziell erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt gesehen.

Das Verzerrungspotenzial für die Studie ATLAS-2M für diesen Endpunkt ist ebenfalls als niedrig einzuschätzen, wie in Abschnitt 4.3.1 begründet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag bis Woche 96 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Ergebnisse der Studie ATLAS-2M sind ausführlich in Abschnitt 4.3.1 dargestellt und werden an dieser Stelle nicht wiederholt berichtet.

Tabelle 4-182: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag bis Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**RR [95%-KI], p-Wert OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
	CAB+RPV Q1M	CAR	CAB+RPV Q1M	CAR	CAB+RPV Q1M vs. CAR
FLAIR	283	283	14 (5)	16 (6)	0,88 [0,44; 1,76], p=0,708 0,87 [0,42; 1,81], p=0,708 -0,71% [-4,40%; 2,98%], p=0,707

Quelle: Tabelle 3.08 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q1M = einmal monatlich, CAR = current antiretroviral therapy, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz

Die Ereignisraten mit 5 % bzw. 6 % sind in beiden Studienarmen vergleichbar. Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

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

Nicht relevant.

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.

Folgende Tabelle zeigt das Ergebnis des indirekten Vergleichs zwischen CAB + RPV Q2M und CAR.

Tabelle 4-183: Ergebnis des indirekten Vergleichs für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag bis Woche 96

	Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert
CAB+RPV Q2M vs. CAB+RPV Q1M	0,57 [0,29; 1,14] p=0,113
CAB+RPV Q1M vs. CAR	0,88 [0,44; 1,76] p=0,708
indirekter Vergleich: CAB+RPV Q2M vs. CAR	0,50 [0,19; 1,34] p=0,195
Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q2M = einmal alle zwei Monate, Q1M = einmal monatlich, CAR = current antiretroviral therapy, KI = Konfidenzintervall	

Das Ergebnis des indirekten Vergleichs zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Therapien.

Beide RCT, die für den indirekten Vergleich herangezogen werden, sind Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die homogen geplant waren bezüglich ihres Designs und der Studienpopulationen. Die Anwendung der Bucher-Methode ist somit *per se* methodisch gerechtfertigt und eine valide Interpretation des Effektschätzers aus dem indirekten Vergleich möglich. Zur Konsistenz des indirekten Schätzers im Vergleich zu direkten Schätzern kann keine Aussage getroffen werden, da keine Evidenz aus direkten Vergleichen zwischen CAB + RPV Q2M und CAR vorliegt.

Da nahezu alle eingeschlossenen Patienten kaukasischer Abstammung waren und die Studiendurchführung ausschließlich in europäischen oder nordamerikanischen Zentren erfolgte, ist von einer sehr guten Übertragbarkeit der Ergebnisse des indirekten Vergleichs

beider Studien auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen. Siehe hierzu auch Abschnitt 4.3.2.1.2.1.

4.3.2.1.3.18 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Verlängerung bis Woche 96 – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-184: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Verlängerung bis Woche 96 herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	CAB+RPV Q2M	CAB+RPV Q1M	CAR
1	ATLAS-2M	●	●	
2	FLAIR		●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

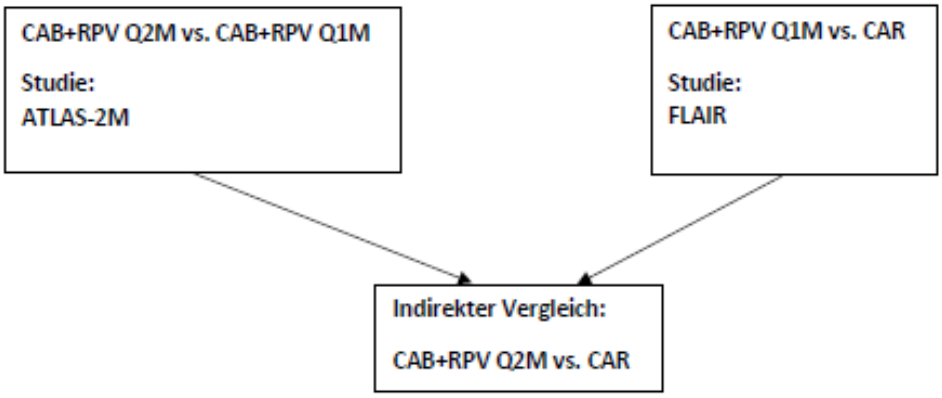


Abbildung 26: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Verlängerung bis Woche 96

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

Tabelle 4-185: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: QT-Verlängerung bis Woche 96

Studie	Operationalisierung
FLAIR	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse dieser Kategorie im Rahmen der Studie bis Woche 96 gemeldet wurde. Eine Dokumentation der Definition der unerwünschten Ereignisse ist dem Appendix des Analyseplans für die *Integrated Summary of Safety and Efficacy* (27) zu entnehmen. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf der *Safety Population*. Detaillierte Analysen zu den Ereignissen nach Schweregrad (nicht schwer, schwer bzw. schwerwiegend) sind den Zusatzanalysen (Anhang 4-H) zu entnehmen.
ATLAS-2M	siehe Abschnitt 4.3.1

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 4-186: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Verlängerung bis Woche 96 in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FLAIR	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
ATLAS-2M	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie FLAIR besitzt auf Studienebene niedriges Verzerrungspotenzial. Der Endpunkt wurde vom Prüfarzt dokumentiert, der unverblindet bzgl. der Behandlungsgruppe war. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, es liegt keine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Es existieren keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt hindeuten. Bei diesem Endpunkt werden alle Ereignisse unabhängig von ihrem Schweregrad berichtet und gezählt. Durch die offene Studiendurchführung kann das Vorliegen eines Reporting-Bias nicht ausgeschlossen werden. Daher wird ein potenziell erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt gesehen.

Das Verzerrungspotenzial für die Studie ATLAS-2M für diesen Endpunkt ist ebenfalls als niedrig einzuschätzen, wie in Abschnitt 4.3.1 begründet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Verlängerung bis Woche 96 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Ergebnisse der Studie ATLAS-2M sind ausführlich in Abschnitt 4.3.1 dargestellt und werden an dieser Stelle nicht wiederholt berichtet.

Tabelle 4-187: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Verlängerung bis Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**RR [95%-KI], p-Wert OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
	CAB+RPV Q1M	CAR	CAB+RPV Q1M	CAR	CAB+RPV Q1M vs. CAR
FLAIR	283	283	1 (<1)	1 (<1)	1,00 [0,06; 15,91], p>0,999 1,00 [0,06; 16,07], p>0,999 0,00% [-0,98%; 0,98%], p>0,999

Quelle: Tabelle 3.09 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q1M = einmal monatlich, CAR = current antiretroviral therapy, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz

Es traten sehr wenige Ereignisse der QT-Verlängerung auf. Pro Studienarm wurde jeweils ein Ereignis berichtet.

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

Nicht relevant.

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.

Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten mit Ereignis beiden eingeschlossenen Studien wird kein indirekter Vergleich durchgeführt.

4.3.2.1.3.19 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropsychiatrische Ereignisse bis Woche 96 – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-188: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropsychiatrische Ereignisse bis Woche 96 herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	CAB+RPV Q2M	CAB+RPV Q1M	CAR
1	ATLAS-2M	●	●	
2	FLAIR		●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

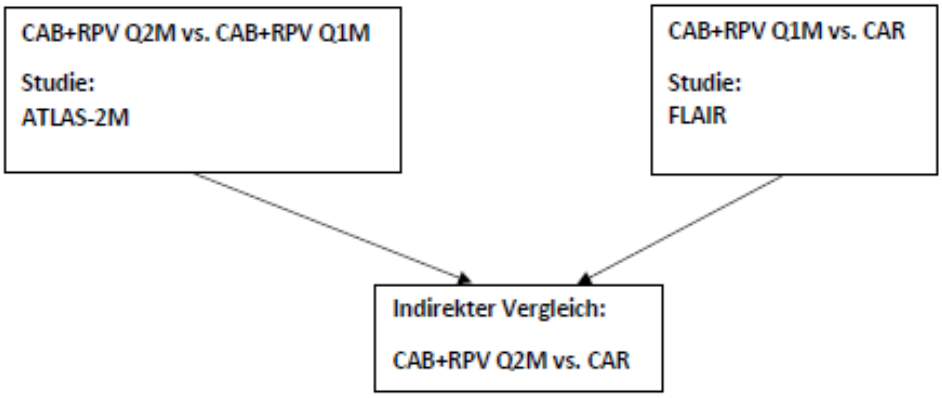


Abbildung 27: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropsychiatrische Ereignisse bis Woche 96

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

Tabelle 4-189: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Neuropsychiatrische Ereignisse bis Woche 96

Studie	Operationalisierung
FLAIR	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse dieser Kategorie im Rahmen der Studie bis Woche 96 gemeldet wurde. Eine Dokumentation der Definition der unerwünschten Ereignisse ist dem Appendix des Analyseplans für die *Integrated Summary of Safety and Efficacy* (27) zu entnehmen. Für die hier vorliegende Auswertung wurde diese Definition reduziert und konkret die folgenden vier PT's berücksichtigt: Depression, Angststörung, suizidale Gedanken, Schlafstörungen. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf der *Safety Population*. Detaillierte Analysen zu den Ereignissen nach Schweregrad (nicht schwer, schwer bzw. schwerwiegend) sind den Zusatzanalysen (Anhang 4-H) zu entnehmen.
ATLAS-2M	siehe Abschnitt 4.3.1

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 4-190: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropsychiatrische Ereignisse bis Woche 96 in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FLAIR	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
ATLAS-2M	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie FLAIR besitzt auf Studienebene niedriges Verzerrungspotenzial. Der Endpunkt wurde vom Prüfarzt dokumentiert, der unverblindet bzgl. der Behandlungsgruppe war. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, es liegt keine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Es existieren keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt hindeuten. Bei diesem Endpunkt werden alle Ereignisse unabhängig von ihrem Schweregrad berichtet und gezählt. Durch die offene Studiendurchführung kann das Vorliegen eines Reporting-Bias nicht ausgeschlossen werden. Daher wird ein potenziell erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt gesehen.

Das Verzerrungspotenzial für die Studie ATLAS-2M für diesen Endpunkt ist ebenfalls als niedrig einzuschätzen, wie in Abschnitt 4.3.1 begründet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropsychiatrische Ereignisse bis Woche 96 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Ergebnisse der Studie ATLAS-2M sind ausführlich in Abschnitt 4.3.1 dargestellt und werden an dieser Stelle nicht wiederholt berichtet.

Tabelle 4-191: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropsychiatrische Ereignisse bis Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**RR [95%-KI], p-Wert OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
	CAB+RPV Q1M	CAR	CAB+RPV Q1M	CAR	CAB+RPV Q1M vs. CAR
FLAIR	283	283	53 (19)	35 (12)	1,51 [1,02; 2,25], p=0,039 1,63 [1,03; 2,59], p=0,038 6,36% [0,41%; 12,31%], p=0,036

Quelle: Tabelle 3.10 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q1M = einmal monatlich, CAR = current antiretroviral therapy, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz

Die Rate der Patienten mit neuropsychiatrischen Ereignissen ist im CAB + RPV Q1M Arm um sieben Prozentpunkte höher als im Vergleichsarm. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant (p = 0,039).

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

Nicht relevant.

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.

Folgende Tabelle zeigt das Ergebnis des indirekten Vergleichs zwischen CAB + RPV Q2M und CAR.

Tabelle 4-192: Ergebnis des indirekten Vergleichs für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropsychiatrische Ereignisse bis Woche 96

	Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert
CAB+RPV Q2M vs. CAB+RPV Q1M	0,88 [0,62; 1,24] p=0,463
CAB+RPV Q1M vs. CAR	1,51 [1,02; 2,25] p=0,039
indirekter Vergleich: CAB+RPV Q2M vs. CAR	1,33 [0,79; 2,25] p=0,283
Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q2M = einmal alle zwei Monate, Q1M = einmal monatlich, CAR = current antiretroviral therapy, KI = Konfidenzintervall	

Das Ergebnis des indirekten Vergleichs zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Therapien.

Beide RCT, die für den indirekten Vergleich herangezogen werden, sind Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die homogen geplant waren bezüglich ihres Designs und der Studienpopulationen. Die Anwendung der Bucher-Methode ist somit *per se* methodisch gerechtfertigt und eine valide Interpretation des Effektschätzers aus dem indirekten Vergleich möglich. Zur Konsistenz des indirekten Schätzers im Vergleich zu direkten Schätzern kann keine Aussage getroffen werden, da keine Evidenz aus direkten Vergleichen zwischen CAB + RPV Q2M und CAR vorliegt.

Da nahezu alle eingeschlossenen Patienten kaukasischer Abstammung waren und die Studiendurchführung ausschließlich in europäischen oder nordamerikanischen Zentren erfolgte, ist von einer sehr guten Übertragbarkeit der Ergebnisse des indirekten Vergleichs

beider Studien auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen. Siehe hierzu auch Abschnitt 4.3.2.1.2.1.

4.3.2.1.3.20 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krämpfe bis Woche 96 – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-193: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krämpfe bis Woche 96 herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	CAB+RPV Q2M	CAB+RPV Q1M	CAR
1	ATLAS-2M	●	●	
2	FLAIR		●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

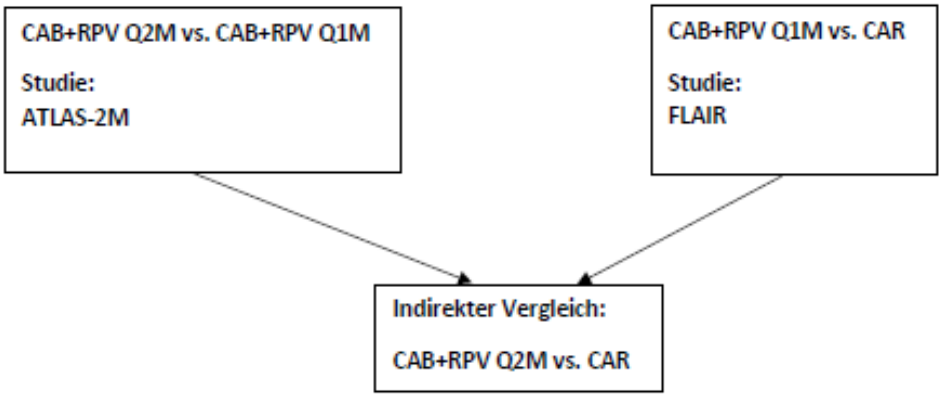


Abbildung 28: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krämpfe bis Woche 96

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

Tabelle 4-194: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Krämpfe bis Woche 96

Studie	Operationalisierung
FLAIR	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse dieser Kategorie im Rahmen der Studie bis Woche 96 gemeldet wurde. Eine Dokumentation der Definition der unerwünschten Ereignisse ist dem Appendix des Analyseplans für die *Integrated Summary of Safety and Efficacy* (27) zu entnehmen. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf der *Safety Population*. Detaillierte Analysen zu den Ereignissen nach Schweregrad (nicht schwer, schwer bzw. schwerwiegend) sind den Zusatzanalysen (Anhang 4-H) zu entnehmen.
ATLAS-2M	siehe Abschnitt 4.3.1

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 4-195: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krämpfe bis Woche 96 in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FLAIR	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
ATLAS-2M	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie FLAIR besitzt auf Studienebene niedriges Verzerrungspotenzial. Der Endpunkt wurde vom Prüfarzt dokumentiert, der unverblindet bzgl. der Behandlungsgruppe war. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, es liegt keine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Es existieren keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt hindeuten. Bei diesem Endpunkt werden alle Ereignisse unabhängig von ihrem Schweregrad berichtet und gezählt. Durch die offene Studiendurchführung kann das Vorliegen eines Reporting-Bias nicht ausgeschlossen werden. Daher wird ein potenziell erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt gesehen.

Das Verzerrungspotenzial für die Studie ATLAS-2M für diesen Endpunkt ist ebenfalls als niedrig einzuschätzen, wie in Abschnitt 4.3.1 begründet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krämpfe bis Woche 96 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Ergebnisse der Studie ATLAS-2M sind ausführlich in Abschnitt 4.3.1 dargestellt und werden an dieser Stelle nicht wiederholt berichtet.

Tabelle 4-196: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krämpfe bis Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**RR [95%-KI], p-Wert OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
	CAB+RPV Q1M	CAR	CAB+RPV Q1M	CAR	CAB+RPV Q1M vs. CAR
FLAIR	283	283	3 (1)	0 (0)	NA NA NA

Quelle: Tabelle 3.11 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q1M = einmal monatlich, CAR = current antiretroviral therapy, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz, NA = nicht berechenbar

Es traten nur drei Ereignisse mit Krämpfen auf. Diese waren im CAB + RPV Q1M Arm berichtet.

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

Nicht relevant.

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.

Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten mit Ereignis wird kein indirekter Vergleich durchgeführt.

4.3.2.1.3.21 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gewichtszunahme bis Woche 96 – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-197: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gewichtszunahme bis Woche 96 herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	CAB+RPV Q2M	CAB+RPV Q1M	CAR
1	ATLAS-2M	●	●	
2	FLAIR		●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

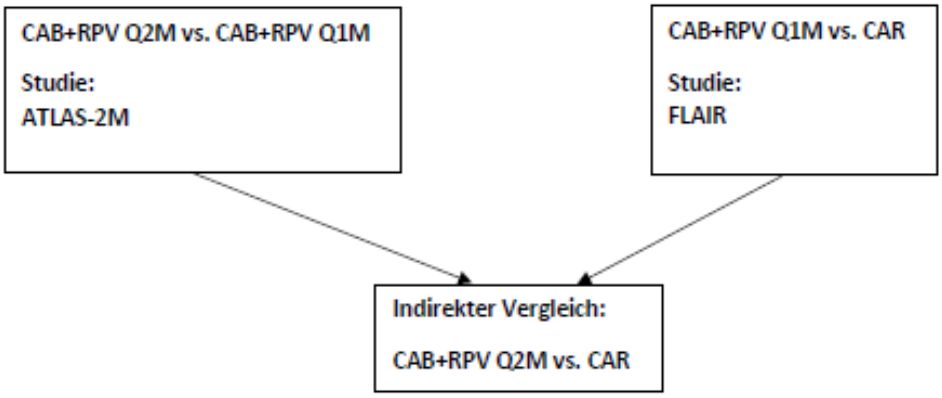


Abbildung 29: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gewichtszunahme bis Woche 96

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

Tabelle 4-198: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Gewichtszunahme bis Woche 96

Studie	Operationalisierung
FLAIR	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse dieser Kategorie im Rahmen der Studie bis Woche 96 gemeldet wurde. Eine Dokumentation der Definition der unerwünschten Ereignisse ist dem Appendix des Analyseplans für die *Integrated Summary of Safety and Efficacy* (27) zu entnehmen. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf der *Safety Population*. Detaillierte Analysen zu den Ereignissen nach Schweregrad (nicht schwer, schwer bzw. schwerwiegend) sind den Zusatzanalysen (Anhang 4-H) zu entnehmen.
ATLAS-2M	siehe Abschnitt 4.3.1

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 4-199: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gewichtszunahme bis Woche 96 in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FLAIR	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
ATLAS-2M	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie FLAIR besitzt auf Studienebene niedriges Verzerrungspotenzial. Der Endpunkt wurde vom Prüfarzt dokumentiert, der unverblindet bzgl. der Behandlungsgruppe war. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, es liegt keine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Es existieren keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt hindeuten. Bei diesem Endpunkt werden alle Ereignisse unabhängig von ihrem Schweregrad berichtet und gezählt. Durch die offene Studiendurchführung kann das Vorliegen eines Reporting-Bias nicht ausgeschlossen werden. Daher wird ein potenziell erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt gesehen.

Das Verzerrungspotenzial für die Studie ATLAS-2M für diesen Endpunkt ist ebenfalls als niedrig einzuschätzen, wie in Abschnitt 4.3.1 begründet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gewichtszunahme bis Woche 96 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Ergebnisse der Studie ATLAS-2M sind ausführlich in Abschnitt 4.3.1 dargestellt und werden an dieser Stelle nicht wiederholt berichtet.

Tabelle 4-200: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gewichtszunahme bis Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**RR [95%-KI], p-Wert OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
	CAB+RPV Q1M	CAR	CAB+RPV Q1M	CAR	CAB+RPV Q1M vs. CAR
FLAIR	283	283	9 (3)	3 (1)	3,00 [0,82; 10,97], p=0,097 3,07 [0,82; 11,44], p=0,096 2,12% [-0,25%; 4,49%], p=0,079

Quelle: Tabelle 3.12 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q1M = einmal monatlich, CAR = current antiretroviral therapy, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz

Es traten nur wenige Ereignisse bzgl. einer Gewichtszunahme auf. Unter CAB + RPV Q1M ist die Rate um zwei Prozentpunkte höher als im Vergleichsarm. Dieser Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

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

Nicht relevant.

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.

Folgende Tabelle zeigt das Ergebnis des indirekten Vergleichs zwischen CAB + RPV Q2M und CAR.

Tabelle 4-201: Ergebnis des indirekten Vergleichs für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gewichtszunahme bis Woche 96

	Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert
CAB+RPV Q2M vs. CAB+RPV Q1M	1,00 [0,35; 2,82] p=1,000
CAB+RPV Q1M vs. CAR	3,00 [0,82; 10,97] p=0,097
indirekter Vergleich: CAB+RPV Q2M vs. CAR	3,00 [0,57; 15,77] p=0,195
Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q2M = einmal alle zwei Monate, Q1M = einmal monatlich, CAR = current antiretroviral therapy, KI = Konfidenzintervall	

Das Ergebnis des indirekten Vergleichs zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Therapien.

Beide RCT, die für den indirekten Vergleich herangezogen werden, sind Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die homogen geplant waren bezüglich ihres Designs und der Studienpopulationen. Die Anwendung der Bucher-Methode ist somit *per se* methodisch gerechtfertigt und eine valide Interpretation des Effektschätzers aus dem indirekten Vergleich möglich. Zur Konsistenz des indirekten Schätzers im Vergleich zu direkten Schätzern kann keine Aussage getroffen werden, da keine Evidenz aus direkten Vergleichen zwischen CAB + RPV Q2M und CAR vorliegt.

Da nahezu alle eingeschlossenen Patienten kaukasischer Abstammung waren und die Studiendurchführung ausschließlich in europäischen oder nordamerikanischen Zentren erfolgte, ist von einer sehr guten Übertragbarkeit der Ergebnisse des indirekten Vergleichs

beider Studien auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen. Siehe hierzu auch Abschnitt 4.3.2.1.2.1.

4.3.2.1.3.22 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Rhabdomyolyse bis Woche 96 – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-202: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Rhabdomyolyse bis Woche 96 herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	CAB+RPV Q2M	CAB+RPV Q1M	CAR
1	ATLAS-2M	●	●	
2	FLAIR		●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

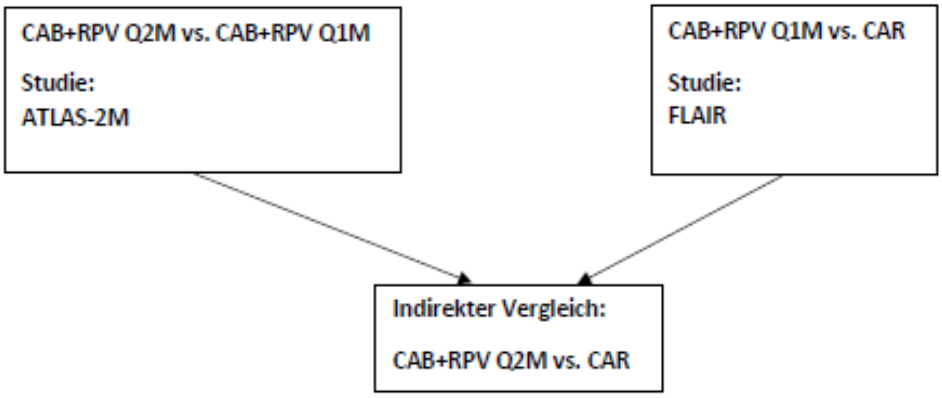


Abbildung 30: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Rhabdomyolyse bis Woche 96

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

Tabelle 4-203: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Rhabdomyolyse bis Woche 96

Studie	Operationalisierung
FLAIR	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis mit dem MedDRA *Preferred Term* „*Rhabdomyolysis*“ im Rahmen der Studie bis Woche 96 gemeldet wurde. Eine Dokumentation der Definition der unerwünschten Ereignisse ist dem Appendix des Analyseplans für die *Integrated Summary of Safety and Efficacy* (27) zu entnehmen. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf der *Safety Population*. Detaillierte Analysen zu den Ereignissen nach Schweregrad (nicht schwer, schwer bzw. schwerwiegend) sind ggf. den Zusatzanalysen (Anhang 4-H) zu entnehmen.
ATLAS-2M	siehe Abschnitt 4.3.1

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 4-204: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Rhabdomyolyse bis Woche 96 in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FLAIR	niedrig	nein	Ja	ja	ja	hoch
ATLAS-2M	niedrig	nein	Ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie FLAIR besitzt auf Studienebene niedriges Verzerrungspotenzial. Der Endpunkt wurde vom Prüfarzt dokumentiert, der unverblindet bzgl. der Behandlungsgruppe war. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, es liegt keine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Es existieren keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt hindeuten. Bei diesem Endpunkt werden alle Ereignisse unabhängig von ihrem Schweregrad berichtet und gezählt. Durch die offene Studiendurchführung kann das Vorliegen eines Reporting-Bias nicht ausgeschlossen werden. Daher wird ein potenziell erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt gesehen.

Das Verzerrungspotenzial für die Studie ATLAS-2M für diesen Endpunkt ist ebenfalls als niedrig einzuschätzen, wie in Abschnitt 4.3.1 begründet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Rhabdomyolyse bis Woche 96 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Ergebnisse der Studie ATLAS-2M sind ausführlich in Abschnitt 4.3.1 dargestellt und werden an dieser Stelle nicht wiederholt berichtet.

Tabelle 4-205: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Rhabdomyolyse bis Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**RR [95%-KI], p-Wert OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
	CAB+RPV Q1M	CAR	CAB+RPV Q1M	CAR	CAB+RPV Q1M vs. CAR
FLAIR	283	283	0 (0)	0 (0)	- - -

Quelle: Tabelle 3.13 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q1M = einmal monatlich, CAR = current antiretroviral therapy, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz

Es traten keine Rhabdomyolysen im Studienverlauf auf.

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

Nicht relevant.

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.

Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten mit Ereignis in allen eingeschlossenen Studien wird kein indirekter Vergleich durchgeführt.

4.3.2.1.3.23 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Pankreatitis bis Woche 96 – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-206: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Pankreatitis bis Woche 96 herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	CAB+RPV Q2M	CAB+RPV Q1M	CAR
1	ATLAS-2M	●	●	
2	FLAIR		●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

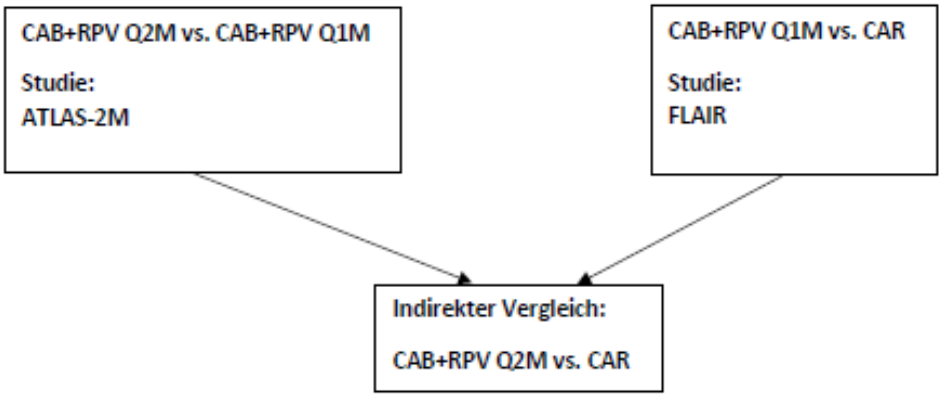


Abbildung 31: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Pankreatitis bis Woche 96

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

Tabelle 4-207: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Pankreatitis bis Woche 96

Studie	Operationalisierung
FLAIR	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse dieser Kategorie im Rahmen der Studie bis Woche 96 gemeldet wurde. Eine Dokumentation der Definition der unerwünschten Ereignisse ist dem Appendix des Analyseplans für die *Integrated Summary of Safety and Efficacy* (27) zu entnehmen. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf der *Safety Population*. Detaillierte Analysen zu den Ereignissen nach Schweregrad (nicht schwer, schwer bzw. schwerwiegend) sind den Zusatzanalysen (Anhang 4-H) zu entnehmen.
ATLAS-2M	siehe Abschnitt 4.3.1

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 4-208: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Pankreatitis bis Woche 96 in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FLAIR	niedrig	nein	Ja	ja	ja	hoch
ATLAS-2M	niedrig	nein	Ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie FLAIR besitzt auf Studienebene niedriges Verzerrungspotenzial. Der Endpunkt wurde vom Prüfarzt dokumentiert, der unverblindet bzgl. der Behandlungsgruppe war. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, es liegt keine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Es existieren keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt hindeuten. Bei diesem Endpunkt werden alle Ereignisse unabhängig von ihrem Schweregrad berichtet und gezählt. Durch die offene Studiendurchführung kann das Vorliegen eines Reporting-Bias nicht ausgeschlossen werden. Daher wird ein potenziell erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt gesehen.

Das Verzerrungspotenzial für die Studie ATLAS-2M für diesen Endpunkt ist ebenfalls als niedrig einzuschätzen, wie in Abschnitt 4.3.1 begründet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Pankreatitis bis Woche 96 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Ergebnisse der Studie ATLAS-2M sind ausführlich in Abschnitt 4.3.1 dargestellt und werden an dieser Stelle nicht wiederholt berichtet.

Tabelle 4-209: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Pankreatitis bis Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**RR [95%-KI], p-Wert OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
	CAB+RPV Q1M	CAR	CAB+RPV Q1M	CAR	CAB+RPV Q1M vs. CAR
FLAIR	283	283	1 (<1)	0 (0)	NA NA NA

Quelle: Tabelle 3.14 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q1M = einmal monatlich, CAR = current antiretroviral therapy, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz

Es trat nur ein Ereignis der Pankreatitis auf. Dieses wurde im CAB + RPV Q1M Arm berichtet.

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

Nicht relevant.

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.

Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten mit Ereignis in allen eingeschlossenen Studien wird kein indirekter Vergleich durchgeführt.

4.3.2.1.3.24 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ereignisse, die den Kreatinin-Spiegel beeinflussen bis Woche 96 – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-210: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ereignisse, die den Kreatinin-Spiegel beeinflussen bis Woche 96 herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	CAB+RPV Q2M	CAB+RPV Q1M	CAR
1	ATLAS-2M	●	●	
2	FLAIR		●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

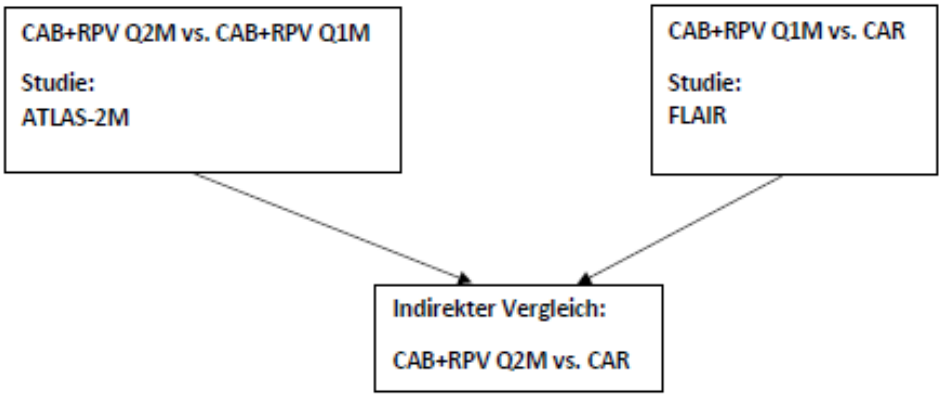


Abbildung 32: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ereignisse, die den Kreatinin-Spiegel beeinflussen bis Woche 96

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

Tabelle 4-211: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Ereignisse, die den Kreatinin-Spiegel beeinflussen bis Woche 96

Studie	Operationalisierung
FLAIR	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse dieser Kategorie im Rahmen der Studie bis Woche 96 gemeldet wurde. Eine Dokumentation der Definition der unerwünschten Ereignisse ist dem Appendix des Analyseplans für die *Integrated Summary of Safety and Efficacy* (27) zu entnehmen. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf der *Safety Population*. Detaillierte Analysen zu den Ereignissen nach Schweregrad (nicht schwer, schwer bzw. schwerwiegend) sind den Zusatzanalysen (Anhang 4-H) zu entnehmen.
ATLAS-2M	siehe Abschnitt 4.3.1

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 4-212: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ereignisse, die den Kreatinin-Spiegel beeinflussen bis Woche 96 in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FLAIR	niedrig	nein	Ja	ja	ja	hoch
ATLAS-2M	niedrig	nein	Ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie FLAIR besitzt auf Studienebene niedriges Verzerrungspotenzial. Der Endpunkt wurde vom Prüfarzt dokumentiert, der unverblindet bzgl. der Behandlungsgruppe war. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, es liegt keine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Es existieren keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt hindeuten. Bei diesem Endpunkt werden alle Ereignisse unabhängig von ihrem Schweregrad berichtet und gezählt. Durch die offene Studiendurchführung kann das Vorliegen eines Reporting-Bias nicht ausgeschlossen werden. Daher wird ein potenziell erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt gesehen.

Das Verzerrungspotenzial für die Studie ATLAS-2M für diesen Endpunkt ist ebenfalls als niedrig einzuschätzen, wie in Abschnitt 4.3.1 begründet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ereignisse, die den Kreatinin-Spiegel beeinflussen bis Woche 96 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Ergebnisse der Studie ATLAS-2M sind ausführlich in Abschnitt 4.3.1 dargestellt und werden an dieser Stelle nicht wiederholt berichtet.

Tabelle 4-213: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ereignisse, die den Kreatinin-Spiegel beeinflussen bis Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**RR [95%-KI], p-Wert OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
	CAB+RPV Q1M	CAR	CAB+RPV Q1M	CAR	CAB+RPV Q1M vs. CAR
FLAIR	283	283	1 (<1)	2 (<1)	0,50 [0,05; 5,48], p=0,571 0,50 [0,05; 5,53], p=0,570 -0,35% [-1,55%; 0,84%], p=0,563

Quelle: Tabelle 3.15 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q1M = einmal monatlich, CAR = current antiretroviral therapy, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz

Es traten sehr wenige Ereignisse auf, die den Kreatinin-Spiegel beeinflussen. Pro Studienarm lag die Rate der Patienten mit Ereignis unter 1 %.

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

Nicht relevant.

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.

Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten mit Ereignis in allen eingeschlossenen Studien wird kein indirekter Vergleich durchgeführt.

4.3.2.1.3.25 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ereignisse bzgl. der Sicherheit bei Schwangerschaft bis Woche 96 – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-214: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ereignisse bzgl. der Sicherheit bei Schwangerschaft bis Woche 96 herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	CAB+RPV Q2M	CAB+RPV Q1M	CAR
1	ATLAS-2M	●	●	
2	FLAIR		●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

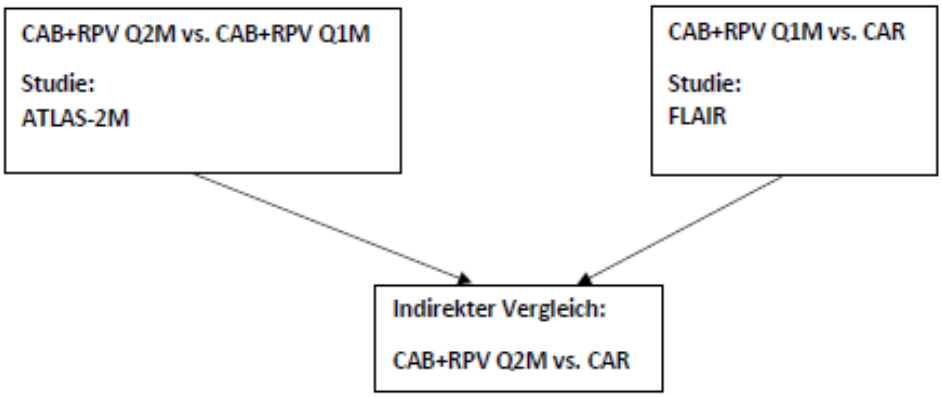


Abbildung 33: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ereignisse bzgl. der Sicherheit bei Schwangerschaft bis Woche 96

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

Tabelle 4-215: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Ereignisse bzgl. der Sicherheit bei Schwangerschaft bis Woche 96

Studie	Operationalisierung
FLAIR	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse dieser Kategorie im Rahmen der Studie bis Woche 96 gemeldet wurde. Eine Dokumentation der Definition der unerwünschten Ereignisse ist dem Appendix des Analyseplans für die *Integrated Summary of Safety and Efficacy* (27) zu entnehmen. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf der *Safety Population*. Detaillierte Analysen zu den Ereignissen nach Schweregrad (nicht schwer, schwer bzw. schwerwiegend) sind den Zusatzanalysen (Anhang 4-H) zu entnehmen.
ATLAS-2M	siehe Abschnitt 4.3.1

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 4-216: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ereignisse bzgl. der Sicherheit bei Schwangerschaft bis Woche 96 in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FLAIR	niedrig	nein	Ja	ja	ja	hoch
ATLAS-2M	niedrig	nein	Ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie FLAIR besitzt auf Studienebene niedriges Verzerrungspotenzial. Der Endpunkt wurde vom Prüfarzt dokumentiert, der unverblindet bzgl. der Behandlungsgruppe war. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, es liegt keine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Es existieren keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt hindeuten. Bei diesem Endpunkt werden alle Ereignisse unabhängig von ihrem Schweregrad berichtet und gezählt. Durch die offene Studiendurchführung kann das Vorliegen eines Reporting-Bias nicht ausgeschlossen werden. Daher wird ein potenziell erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt gesehen.

Das Verzerrungspotenzial für die Studie ATLAS-2M für diesen Endpunkt ist ebenfalls als niedrig einzuschätzen, wie in Abschnitt 4.3.1 begründet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ereignisse bzgl. der Sicherheit bei Schwangerschaft bis Woche 96 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Ergebnisse der Studie ATLAS-2M sind ausführlich in Abschnitt 4.3.1 dargestellt und werden an dieser Stelle nicht wiederholt berichtet.

Tabelle 4-217: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ereignisse bzgl. der Sicherheit bei Schwangerschaft bis Woche 96 aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**RR [95%-KI], p-Wert OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
	CAB+RPV Q1M	CAR	CAB+RPV Q1M	CAR	CAB+RPV Q1M vs. CAR
FLAIR	283	283	0 (0)	0 (0)	- - -

Quelle: Tabelle 3.16 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q1M = einmal monatlich, CAR = current antiretroviral therapy, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz

Es traten keine Ereignisse bzgl. der Sicherheit bei Schwangerschaft im Studienverlauf auf.

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

Nicht relevant.

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.

Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten mit Ereignis wird kein indirekter Vergleich durchgeführt.

4.3.2.1.3.26 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 4.3.1.3.25.***

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen der Studie ATLAS-2M wurden in Abschnitt 4.3.1 ausführlich berichtet. Diese werden an dieser Stelle aus Gründen der Übersichtlichkeit und Redundanz nicht wiederholt dargestellt.

Hier werden hingegen die Subgruppenanalysen der Studie FLAIR berichtet, sowie die Ergebnisse des indirekten Vergleichs CAB+RPV Q2M vs. CAB+RPV Q1M auf Subgruppenebene dargestellt.

Folgende Subgruppen wurden für die Studie FLAIR analysiert:

- Alter (< 35 Jahre / 35 bis < 50 Jahre / ≥ 50 Jahre)
- Geschlecht bei Geburt (männlich / weiblich)
- Ethnizität (weiß / nicht weiß)
- Region (Nordamerika / Europa / Sonstige)
- Baseline Viruslast (< 100.000 / ≥ 100.000 Kopien/ml)

Diese Subgruppen waren für die beiden Endpunkte der Viruslast (< 50 bzw. ≥ 50 Kopien/ml) *a priori* im statistischen Analyseplan festgelegt. Die Trennpunkte des quantitativen Merkmals „Alter" wurden *a priori* im statistischen Analyseplan definiert. Die Faktor „Baseline Viruslast" war stratifizierender Faktor bei der Randomisierung. Für Endpunkte, für die keine Subgruppenanalysen *a priori* geplant waren und die nicht im Studienbericht enthalten waren, wurden die Subgruppenanalysen nachträglich im Rahmen von Zusatzanalysen für die Dossiererstellung durchgeführt.

Subgruppenergebnisse werden in diesem Abschnitt dargestellt, falls für die Effektmodifikation ein Beleg ($p < 0,05$) vorlag. In allen anderen Fällen wird aufgrund der Menge der Endpunkte und deren Subgruppenanalysen auf die Darstellung der Ergebnisse verzichtet. Die Ergebnisse sämtlicher Subgruppenanalysen sind in den Zusatzanalysen der Studie FLAIR (19) bzw. im entsprechenden Anhang zu diesem Modul 4 A enthalten (Anhang 4-H).

Für Subgruppenanalysen des indirekten Vergleichs werden Interaktionstests basierend auf der Q-Statistik berechnet. Anhand des p-Wertes der Q-Statistik wird entschieden, ob ein Beleg für Effektmodifikation vorliegt ($p < 0,05$) oder nicht ($p \geq 0,05$). Ergebnisse der Subgruppenergebnisse des indirekten Vergleichs werden in diesem Abschnitt dargestellt, falls ein Beleg auf Effektmodifikation vorlag.

Sofern nicht jede Subgruppe mindestens zehn Patienten umfasst bzw. bei binären Daten nicht mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind, wird für den entsprechenden Endpunkt auf die Darstellung der Subgruppenergebnisse und somit auch auf die Durchführung indirekter Vergleiche in den Subgruppen verzichtet. Des Weiteren werden

für die Endpunkte der unerwünschten Ereignisse auf SOC- bzw. PT-Ebene nur in den Fällen indirekte Vergleiche in Subgruppen durchgeführt und dargestellt, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant war. Dies entspricht den Vorgaben dieser Modulvorlage (s.o.).

Tabelle 4-218 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen aus RCT für indirekte Vergleiche

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	Ethnizität	Region	Baseline-Viruslast
Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 96					
FLAIR	●	●	●	●	●
Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 96					
FLAIR	●	●	●	●	n.d.
Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 96					
FLAIR	○	○	○	○	○
Veränderung des SF-12 gegenüber Baseline zu Woche 96					
FLAIR	○	○	○	○	○
Veränderung des HAT-QoL gegenüber Baseline zu Woche 96					
FLAIR	○	○	○	○	○
Veränderung des HIVTSQ-Score gegenüber Baseline zu Woche 96					
FLAIR	○	○	○	○	○
Mortalität bis Woche 96					
FLAIR	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96					
FLAIR	○	○	○	○	○
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 96					
FLAIR	○	○	○	○	○
Unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 96					
FLAIR	○	○	○	○	○
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 96					
FLAIR	○	○	○	○	○
Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Therapieabbruch geführt hatten					
FLAIR	○	○	○	○	○
Inzidenz von CDC Klasse 3 Ereignissen bis Woche 96					
FLAIR	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Injektionsstelle bis Woche 96					
FLAIR	○	○	○	○	○
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatotoxizität bis Woche 96					
FLAIR	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 96					
FLAIR	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag bis Woche 96					
FLAIR	○	○	○	○	○
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Verlängerung bis Woche 96					

FLAIR	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropsychiatrische Ereignisse bis Woche 96					
FLAIR	○	○	○	○	○
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krämpfe bis Woche 96					
FLAIR	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gewichtszunahme bis Woche 96					
FLAIR	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Rhabdomyolyse bis Woche 96					
FLAIR	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Pankreatitis bis Woche 96					
FLAIR	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ereignisse, die den Kreatinin-Spiegel beeinflussen, bis Woche 96					
FLAIR	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ereignisse bzgl. der Sicherheit bei Schwangerschaft bis Woche 96					
FLAIR	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.					

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-86 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante (p < 0,05) Interaktionsterme.

Tabelle 4-219: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt aus RCT für indirekte Vergleiche

Endpunkt Studie	**Alter**	**Geschlecht**	**Ethnizität**	**Region**	**Baseline Viruslast**
Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 96					
FLAIR	p=0,748	p=0,419	**p=0,012**	p=0,220	p=0,261
Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 96[a]					
FLAIR	-	p=0,597	**p=0,040**	p=0,420	p=0,612
Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 96					
FLAIR	p=0,450	p=0,791	p=0,125	**p=0,003**	p=0,488
Veränderung des SF-12 gegenüber Baseline zu Woche 96: Mental Component Score					
FLAIR	p=0,724	p=0,873	p=0,626	p=0,778	p=0,745
Veränderung des SF-12 gegenüber Baseline zu Woche 96: Physical Component Score					
FLAIR	p=0,228	p=0,382	p=0,086	p=0,109	p=0,110
Veränderung des HAT-QoL gegenüber Baseline zu Woche 96: Life Satisfaction Total Score					
FLAIR	p=0,768	p=0,553	p=0,287	p=0,072	p=0,113
Veränderung des HAT-QoL gegenüber Baseline zu Woche 96: HIV Medication Total Score					
FLAIR	**p=0,017**	p=0,595	**p=0,038**	p=0,298	p=0,759
Veränderung des HAT-QoL gegenüber Baseline zu Woche 96: Disclosure Worries Total Score					
FLAIR	p=0,596	p=0,652	p=0,461	p=0,291	p=0,337
Veränderung des HIVTSQ-Score gegenüber Baseline zu Woche 96					
FLAIR	**p=0,006**	p=0,310	p=0,133	p=0,833	p=0,318
Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96					
FLAIR	NA	p=0,529	NA	NA	p=0,355
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 96[b]					
FLAIR	-	-	-	-	-
Unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 96					
FLAIR	p=0,721	p=0,387	p=0,878	p=0,242	p=0,161
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 96					
FLAIR	p=0,479	p=0,114	p=0,859	p=0,286	p=0,880
Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Therapieabbruch geführt hatten					
FLAIR	p=0,509	p=0,358	p=0,209	NA	p=0,424
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Injektionsstelle bis Woche 96					
FLAIR	-	-	-	-	-
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag bis Woche 96					
FLAIR	p=0,095	**p=0,007**	p=0,559	p=0,762	p=0,528
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropsychiatrische Ereignisse bis Woche 96					
FLAIR	p=0,424	p=0,297	p=0,544	p=0,641	p=0,716

Quelle: Zusatzanalysen bzw. eigene Berechnungen

[a] Interaktionstest ist für diesen Endpunkt nur für diejenigen Subgruppenfaktoren angegeben, für die mind. 10 Patienten mit Ereignis in mind. einer Subgruppe vorliegen.

[b] Interaktionstests auf SOC- und PT-Ebene siehe Tabelle 4-230 bzw. in den jeweiligen Zusatzanalysen in den Tabellen 3.17.

Abkürzungen: NA= nicht berechenbar

4.3.2.1.3.26.1 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 96 – indirekte Vergleiche aus RCT

Für den Faktor Ethnizität liegt für FLAIR ein Beleg für Effektmodifikation vor (p=0,012). Die entsprechenden Subgruppenergebnisse sind in nachfolgender Tabelle dargestellt.

Tabelle 4-220: Subgruppenergebnisse für Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 96 – Studie FLAIR; Subgruppe: Ethnizität – aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**RR [95%-KI], p-Wert OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
	CAB+RPV Q1M	CAR	CAB+RPV Q1M	CAR	CAB+RPV Q1M vs. CAR
weiß					
FLAIR	216	203	183 (85)	186 (92)	0,93 [0,87; 1,003], p=0,059 0,51 [0,27; 0,94], p=0,032 -6,79% [-12,89%; -0,69%], p=0,029
nicht-weiß					
FLAIR	67	80	62 (93)	67 (84)	1,10 [0,98; 1,24], p=0,118 2,44 [0,82; 7,28], p=0,108 8,44% [-1,97%; 18,85%], p=0,112

Quelle: Tabelle 2.02 in den Zusatzanalysen

Effektschätzer adjustiert für Geschlecht und Viruslast zu Beginn der Induktionsphase (Woche -20; ≤ 100.000 vs. > 100.000 Kopien/ml).

Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q1M = einmal monatlich, CAR = current antiretroviral therapy, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz

Während die Raten bei den Weißen unter CAB + RPV Q1M um 7 Prozentpunkte niedriger ist, ist sie bei den Nicht-Weißen um 9 Prozentpunkte höher. Beide Unterschiede sind nicht statistisch signifikant.

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-221: p-Werte der Interaktionstests des indirekten Vergleichs für Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 96 – aus RCT für indirekte Vergleiche

Subgruppenfaktor	**Interaktions-p-Wert des indirekten Vergleichs[a]**
Alter	p=0,527
Geschlecht	p=0,388
Ethnizität	p=0,131
Region	p=0,329

Quelle: eigene Berechnungen
[a] p-Wert der Q-Statistik

Es liegen keine statistisch signifikanten Interaktionstests für die indirekten Vergleiche in den Subgruppen vor. Somit werden keine indirekten Vergleiche in den Subgruppen gerechnet.

4.3.2.1.3.26.2 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 96 – indirekte Vergleiche aus RCT

Für den Faktor Ethnizität liegt für FLAIR ein Beleg für Effektmodifikation vor (p=0,040). Die entsprechenden Subgruppenergebnisse sind in nachfolgender Tabelle dargestellt.

Tabelle 4-222: Subgruppenergebnisse für Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 96; Subgruppe: Ethnizität – aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**RR [95%-KI], p-Wert OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
	CAB+RPV Q1M	CAR	CAB+RPV Q1M	CAR	CAB+RPV Q1M vs. CAR
weiß					
FLAIR	216	203	9 (4)	6 (3)	1,44 [0,53; 3,93], p=0,473 1,45 [0,50; 4,22], p=0,492 1,28% [-2,20%; 4,76%], p=0,470
nicht-weiß					
FLAIR	67	80	0 (0)	3 (4)	NA NA -3,50% [-7,56%; 0.57%], p=0,092

Quelle: Tabelle 2.01 in den Zusatzanalysen

Effektschätzer adjustiert für Geschlecht und Viruslast zu Beginn der Induktionsphase (Woche -20; ≤ 100.000 vs. > 100.000 Kopien/ml).

Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q1M = einmal monatlich, CAR = current antiretroviral therapy, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz

Während die Raten bei den Weißen vergleichbar in beiden Therapiearmen ist, ist sie bei den Nicht-Weißen unter CAB + RPV Q1M um 4 Prozentpunkte niedriger. Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

Es werden keine indirekten Vergleiche in den Subgruppen durchgeführt, da insbesondere für den Vergleich CAB + RPV Q2M vs. CAB + RPV Q1M zu wenige Ereignisse vorliegen.

4.3.2.1.3.26.3 Subgruppenanalysen für Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 96 – indirekte Vergleiche aus RCT

Für den Faktor Region liegt für FLAIR ein Beleg für Effektmodifikation vor (p=0,038). Die entsprechenden Subgruppenergebnisse sind in nachfolgender Tabelle dargestellt.

Tabelle 4-223: Subgruppenergebnisse für Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 96; Subgruppe: Region – aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse: MMRM	
	Baseline		Woche 96				
	N	Mittelwert ± SD [/mm³]	N	Mittelwert ± SD [/mm³]	Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 96 Mittelwert ± SD [/mm³]	Mittlere Änderung zu Woche 96 Differenz[a] [95%-KI] [/mm³] p-Wert	Mittlere Änderung zu Woche 96 Hedges' g Differenz[a] [95%-KI] p-Wert
Nordamerika							
FLAIR						-2,80	-0,01
CAB+RPV Q1M	47	686,3±234,5	43	778,9±288,3	86,8±190,7	[-74,80; 69,20]	[-0,41; 0,39]
CAR	62	614,1±314,1	54	719,3±270,1	100,5±223,6	p=0,939	p=0,973
Europa							
FLAIR						-43,09	-0,20
CAB+RPV Q1M	213	673,5±280,9	182	746,8±292,9	68,5±179,9	[-80,50; -5,68]	[-0,41; 0,01]
CAR	192	660,1±239,4	173	781,9±248,4	112,7±192,5	p=0,024	p=0,060
Sonstige							
FLAIR						-185,84	-0,32
CAB+RPV Q1M	23	559,9±246,7	21	551,4±235,0	-18,9±143,1	[-289,01;-82,67]	[-0,89; 0,25]
CAR	29	617,7±191,4	27	768,7±277,0	150,9±247,3	p<0,001	p=0,275

Quelle: Tabellen 2.03 und 2.05 in den Zusatzanalysen

[a] Differenz: CAB + RPV Q1M minus CAR

Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q1M = einmal monatlich, CAR = current antiretroviral therapy, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, MMRM = Mixed Model for Repeated Measures

MMRM: adjustiert für Geschlecht, Visit, Baseline CD4+ Zellzahl, Behandlung×Visit und Viruslast zu Beginn der Induktionsphase (Woche -20; ≤ 100.000 vs. > 100.000 Kopien/ml).

In allen drei Regionen steigen die mittleren Werte unter der Vergleichstherapie etwas mehr an als unter CAB + RPV Q1M. In den „sonstigen" Regionen sinken die mittleren Werte unter CAB + RPV Q1M sogar etwas. In keiner der Regionen ist der beobachtete Unterschied für Hedges' g statistisch signifikant.

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für den indirekten Vergleich für die untersuchten Subgruppenfaktoren.

Tabelle 4-224: p-Werte der Interaktionstests des indirekten Vergleichs für Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 96 – aus RCT für indirekte Vergleiche

Subgruppenfaktor	**Interaktions-p-Wert des indirekten Vergleichs[a]**
Alter	p=0,701
Geschlecht	p=0,945
Ethnizität	p=0,192
Region	p=0,518

Quelle: eigene Berechnungen
[a] p-Wert der Q-Statistik

Es liegen keine statistisch signifikanten Interaktionstests für die indirekten Vergleiche in den Subgruppen vor. Somit werden keine indirekten Vergleiche in den Subgruppen gerechnet.

4.3.2.1.3.26.4 Subgruppenanalysen für Veränderung des SF-12 gegenüber Baseline zu Woche 96 – indirekte Vergleiche aus RCT

Es liegen für die Studie FLAIR keine Belege für Effektmodifikation vor. Es werden daher keine Subgruppenergebnisse dargestellt.

Es wurden keine indirekten Vergleiche in den Subgruppen gerechnet, da der SF-12 in ATLAS-2M nicht verwendet wurde.

4.3.2.1.3.26.5 Subgruppenanalysen für Veränderung des HAT-QoL-Score gegenüber Baseline zu Woche 96 – indirekte Vergleiche aus RCT

Im *HIV Medication Total Score* liegt in FLAIR für die Faktoren Alter und Ethnizität jeweils ein Beleg für Effektmodifikation vor (p=0,017 bzw. p=0,038). Die entsprechenden Subgruppenergebnisse sind in den nachfolgenden Tabellen dargestellt.

Tabelle 4-225: Subgruppenergebnisse für Veränderung des HAT-QoL (HIV Medication Total Score) gegenüber Baseline zu Woche 96; Subgruppe: Alter – aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse: MMRM	
	Baseline		Woche 96				
	N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 96 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung zu Woche 96 Differenz[a] [95%-KI] p-Wert	Mittlere Änderung zu Woche 96 Hedges' g Differenz[a] [95%-KI] p-Wert
< 35 Jahre							
FLAIR						4,46	0,25
CAB+RPV Q1M	130	87,8±13,6	125	92,0±12,2	3,1±14,0	[1,11; 7,81]	[-0,01; 0,51]
CAR	134	85,8±17,1	129	86,9±17,9	0,6±17,0	p=0,009	p=0,057
35 - < 50 Jahre							
FLAIR						0,01	0,001
CAB+RPV Q1M	99	89,7±12,7	99	91,5±11,0	1,6±13,3	[-3,74; 3,76]	[-0,29; 0,29]
CAR	104	88,7±16,4	103	90,5±12,4	1,8±16,0	p=0,996	p=0,997
≥ 50 Jahre							
FLAIR						-3,03	-0,08
CAB+RPV Q1M	30	90,8±14,2	27	90,0±18,4	-3,8±22,0	[-10,22; 4,16]	[-0,63; 0,48]
CAR	29	90,5±13,9	26	90,0±14,8	-0,6±12,7	p=0,408	p=0,781

Quelle: Tabellen 6.04 und 6.06 in den Zusatzanalysen

[a] Differenz: CAB + RPV Q1M minus CAR

Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q1M = einmal monatlich, CAR = current antiretroviral therapy, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, MMRM = Mixed Model for Repeated Measures

MMRM: adjustiert für Geschlecht, Visit, Baseline HAT-QoL-Score, Ethnizität, Behandlung×Visit und Viruslast zu Beginn der Induktionsphase (Woche -20; ≤ 100.000 vs. > 100.000 Kopien/ml).

In allen drei Subgruppen sind die Änderungen im Studienverlauf jeweils nur gering. In der Altersgruppe der Patienten bis unter 35 Jahre steigen die mittleren adjustierten Werte unter CAB + RPV Q1M etwas mehr als unter im Vergleichsarm. Das zugehörige Hedges‘ g ist nicht

statistisch signifikant. Für die Subgruppe der Patienten von 35 bis unter 50 Jahre liegen in beiden Studienarmen keine wesentlichen Veränderungen vor, in der Subgruppe der über 50-Jährigen sinken die Werte in beiden Armen leicht. Die Unterschiede in den beiden älteren Subgruppen sind jeweils nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-226: Subgruppenergebnisse für Veränderung des HAT-QoL (HIV Medication Total Score) gegenüber Baseline zu Woche 96; Subgruppe: Ethnizität – aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse: MMRM	
	Baseline		Woche 96				
	N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 96 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung zu Woche 96 Differenz[a] [95%-KI] p-Wert	Mittlere Änderung zu Woche 96 Hedges' g Differenz[a] [95%-KI] p-Wert
weiß							
FLAIR						0,61	0,04
CAB+RPV Q1M	199	88,3±14,2	188	91,4±12,6	1,9±15,4	[-2,11; 3,33]	[-0,17; 0,25]
CAR	194	87,7±16,0	191	89,7±14,1	1,7±16,3	p=0,658	p=0,686
nicht-weiß							
FLAIR						5,83	0,23
CAB+RPV Q1M	60	90,9±10,0	63	92,1±12,1	1,4±13,1	[1,09; 10,58]	[-0,13; 0,60]
CAR	73	86,8±17,9	67	85,7±19,2	-1,3±15,5	p=0,016	p=0,214

Quelle: Tabellen 6.04 und 6.06 in den Zusatzanalysen

[a] Differenz: CAB + RPV Q1M minus CAR

Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q1M = einmal monatlich, CAR = current antiretroviral therapy, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, MMRM = Mixed Model for Repeated Measures

MMRM: adjustiert für Geschlecht, Visit, Baseline HAT-QoL-Score, Behandlung×Visit und Viruslast zu Beginn der Induktionsphase (Woche -20; ≤ 100.000 vs. > 100.000 Kopien/ml).

In beiden Subgruppen sind die Änderungen im Studienverlauf nur gering. Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede für das Hedges‘ g vor.

Es wurden keine indirekten Vergleiche in den Subgruppen gerechnet, da für Woche 96 keine Daten in der Studie ATLAS-2M erhoben wurden.

4.3.2.1.3.26.6 Subgruppenanalysen für Veränderung des HIVTSQ-Score gegenüber Baseline zu Woche 96 – indirekte Vergleiche aus RCT

In FLAIR liegt für den Faktor Alter ein Beleg für Effektmodifikation vor (p=0,006). Die entsprechenden Subgruppenergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 4-227: Subgruppenergebnisse für Veränderung des HIVTSQ-Score gegenüber Baseline zu Woche 96; Subgruppe: Alter – aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse: MMRM	
	Baseline		Woche 96				
	N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 96 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung zu Woche 96 Differenz[a] [95%-KI] p-Wert	Mittlere Änderung zu Woche 96 Hedges' g Differenz[a] [95%-KI] p-Wert
< 35 Jahre							
FLAIR							
CAB+RPV Q1M	130	59,1±6,9	126	61,8±5,6	2,8±6,9	4,25 [2,65; 5,84] p<0,001	0,50 [0,25; 0,76] p<0,001
CAR	133	58,1±7,8	130	57,6±8,8	-0,8±8,6		
35 - < 50 Jahre							
FLAIR							
CAB+RPV Q1M	99	59,8±7,4	99	61,8±5,5	1,8±7,0	1,21 [-0,57; 2,99] p=0,182	0,13 [-0,16; 0,42] p=0,373
CAR	104	60,0±7,4	103	60,2±7,1	0,1±5,9		
≥ 50 Jahre							
FLAIR							
CAB+RPV Q1M	30	58,3±9,1	27	61,4±7,4	3,2±8,1	0,19 [-3,18; 3,57] p=0,910	0,01 [-0,54; 0,56] p=0,969
CAR	29	60,1±6,3	27	61,0±5,9	0,9±7,4		

Quelle: Tabellen 6.07 und 6.09 in den Zusatzanalysen

[a] Differenz: CAB + RPV Q1M minus CAR

Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q1M = einmal monatlich, CAR = current antiretroviral therapy, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, MMRM = Mixed Model for Repeated Measures

MMRM: adjustiert für Geschlecht, Visit, Baseline HIVTSQ-Score, Ethnizität, Behandlung×Visit und Viruslast zu Beginn der Induktionsphase (Woche -20; ≤ 100.000 vs. > 100.000 Kopien/ml).

In der Altersgruppe der Patienten bis unter 35 Jahre steigen die mittleren adjustierten Werte unter CAB + RPV Q1M etwas mehr als unter im Vergleichsarm. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant (p < 0,001). Für den beiden Subgruppen der Patienten ab 35 Jahren liegen in beiden Studienarmen keine wesentlichen Veränderungen vor. Die Unterschiede in den beiden älteren Subgruppen sind jeweils nicht statistisch signifikant.

Es wurden keine indirekten Vergleiche in den Subgruppen gerechnet, da für Woche 96 keine Daten in der Studie ATLAS-2M erhoben wurden.

4.3.2.1.3.26.7 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Mortalität bis Woche 96 – indirekte Vergleiche aus RCT

Aufgrund der wenigen Todesfälle in den Studien werden keine Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt dargestellt.

4.3.2.1.3.26.8 Subgruppenanalysen für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 – indirekte Vergleiche aus RCT

Für FLAIR liegt auf Einzelstudienebene kein Beleg für Effektmodifikation vor. Es werden daher keine Subgruppenergebnisse für die Einzelstudie dargestellt.

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für den indirekten Vergleich für die untersuchten Subgruppenfaktoren.

Tabelle 4-228: p-Werte der Interaktionstests des indirekten Vergleichs für unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 – aus RCT für indirekte Vergleiche

Subgruppenfaktor	Interaktions-p-Wert des indirekten Vergleichs[a]
Alter	**p=0,019**
Geschlecht	p=0,711
Ethnizität	-[b]
Region	p=0,180

Quelle: eigene Berechnungen
[a] p-Wert der Q-Statistik
[b] Es liegt entweder in FLAIR oder in ATLAS-2M kein valider Effektschätzer vor

Für den Subgruppenfaktor Alter liegt ein statistisch signifikanter Interaktions-p-Wert vor (p = 0,019). Die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in den Subgruppen werden im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4-229: Ergebnis des indirekten Vergleichs für unerwünschte Ereignisse bis Woche 96; Subgruppen: Alter - aus RCT für indirekte Vergleiche

	Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert
< 35 Jahre	
CAB+RPV Q2M vs. CAB+RPV Q1M	0,997 [0,95; 1,04] p=0,877
CAB+RPV Q1M vs. CAR	1,15 [1,06 ; 1,25] p=0,001
indirekter Vergleich: CAB+RPV Q2M vs. CAR	1,15 [1,04; 1,26] p=0,005
35 - < 50 Jahre	
CAB+RPV Q2M vs. CAB+RPV Q1M	0,97 [0,92; 1,02] p=0,235
CAB+RPV Q1M vs. CAR	1,10 [1,03; 1,18] p=0,007
indirekter Vergleich: CAB+RPV Q2M vs. CAR	0,98 [0,90; 1,07] p=0,673
≥ 50 Jahre	
CAB+RPV Q2M vs. CAB+RPV Q1M	0,98 [0,92; 1,03] p=0,429
CAB+RPV Q1M vs. CAR	NA
indirekter Vergleich: CAB+RPV Q2M vs. CAR	NA

Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q2M = einmal alle zwei Monate, Q1M = einmal monatlich, CAR = current antiretroviral therapy, KI = Konfidenzintervall, NA = nicht berechenbar

Das Ergebnis des indirekten Vergleichs zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Vergleichstherapie in der Subgruppe der Patienten unter 35 Jahre ($p < 0,001$). In der Subgruppe der Patienten von 35 bis unter 50 Jahren zeigt sich kein Unterschied zwischen den beiden Therapien. In der Gruppe der Patienten ab 50 Jahren kann aufgrund des fehlenden Effektschätzers in FLAIR kein indirekter Vergleich gerechnet werden.

4.3.2.1.3.26.9 Subgruppenanalysen für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 96 – indirekte Vergleiche aus RCT

Für Analysen der SOC und PT werden Subgruppenanalysen durchgeführt, deren Effektchätzer auf Ebene der Gesamtstudie in Abschnitt 4.3.2.1.3.9 statistisch signifikant war.

Die p-Werte der Interaktionstests auf Ebene der Einzelstudie für Subgruppen sind in nachfolgender Tabelle dargestellt.

Tabelle 4-230: Ergebnisse der Interaktionstests der Einzelstudie für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 96 – aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie FLAIR	**p-Werte der Interaktionstests**				
Subgruppenfaktor	**Alter**	**Geschlecht**	**Ethnizität**	**Region**	**Baseline-Viruslast**
Infections and infestations Oral herpes	p=0,701	p=0,703	p=0,102	NA	p=0,613
General disorders and administration site conditions any	NA	p=0,470	p=0,579	p=0,816	p=0,149
Gastrointestinal disorders any Haemorrhoids Vomiting Dyspepsia Proctitis	p=0,489 p=0,099 NA -[a] -[a]	p=0,627 p=0,838 p=0,176 p=0,220 p=1,000	p=0,456 p=0,867 p=0,060 p=0,116 **p=0,008**	p=0,101 p=0,400 NA p=0,371 NA	p=0,433 **p=0,010** p=0,682 p=0,152 p=0,581
Musculoskeletal and connective tissue disorders any Back pain	p=0,218 p=0,255	p=0,924 p=0,750	p=0,756 p=0,333	p=0,717 p=0,661	p=0,622 p=0,541
Nervous system disorders any Headache Dizziness	p=0,895 p=0,893 NA	p=0,206 p=0,265 p=0,596	p=0,700 p=0,095 p=0,706	p=0,598 p=0,180 NA	p=0,900 p=0,319 p=0,740
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Oropharyngeal pain Rhinitis allergic	p=0,515 NA	p=0,074 p=1,000	p=0,560 **p=0,021**	p=0,541 -[a]	p=0,513 -[a]
Investigations any	p=0,913	**p=0,018**	p=0,757	p=0,463	p=0,387
Vascular disorders any	-[a]	p=0,604	p=0,756	p=0,140	p=0,666

Quelle: Tabelle 3.17 in den Zusatzanalysen

[a] Für diesen Subgruppenfaktor ist das Häufigkeitskriterium nicht erfüllt.

Abkürzung: NA = nicht berechenbar

In FLAIR liegt für den Faktor Baseline Viruslast für den PT *Haemorrhoids* ein Beleg für Effektmodifikation vor (p=0,010). Die entsprechenden Subgruppenergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 4-231: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 96: Haemorrhoids; Subgruppe: Baseline Viruslast – aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**RR [95%-KI], p-Wert OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
	CAB+RPV Q1M	CAR	CAB+RPV Q1M	CAR	CAB+RPV Q1M vs. CAR
< 100.000 Kopien/ml					
FLAIR	227	227	20 (9)	4 (2)	5,00 [1,74; 14,40], p=0,003 5,39 [1,81; 16,02], p=0,002 7,05% [2,98%; 11,11%], p<0,001
≥ 100.000 Kopien/ml					
FLAIR	56	56	0 (0)	2 (4)	NA NA -5,80% [-33,09%; 21,49%], p=0,677

Quelle: Tabelle 3.17 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q1M = einmal monatlich, CAR = current antiretroviral therapy, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz, NA = nicht berechenbar

In der Subgruppe der Patienten mit niedrigerer Viruslast zu Studienbeginn liegt die Ereignisrate unter CAB + RPV Q1M um sieben Prozentpunkte höher als unter CAR. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant (p = 0,003). Bei den Patienten mit höherer Baseline-Viruslast sind nur sehr wenige Ereignisse aufgetreten.

In FLAIR liegt für den Faktor Ethnizität für den PT *Proctitis* ein Beleg für Effektmodifikation vor (p=0,008). Die entsprechenden Subgruppenergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 4-232: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 96: Proctitis; Subgruppe: Ethnizität – aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**RR [95%-KI], p-Wert OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
	CAB+RPV Q1M	CAR	CAB+RPV Q1M	CAR	CAB+RPV Q1M vs. CAR
weiß					
FLAIR	216	203	11 (5)	1 (<1)	10,34 [1,35; 79,36], p=0,025 10,84 [1,39; 84,73], p=0,023 4,60% [1,51%; 7,69%], p=0,003
nicht-weiß					
FLAIR	67	80	0 (0)	2 (3)	NA NA -4,76% [-29,52%; 20,00%], p=0,706

Quelle: Tabelle 3.17 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q1M = einmal monatlich, CAR = current antiretroviral therapy, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz, NA = nicht berechenbar

In der Subgruppe der weißen Patienten liegt die Ereignisrate unter CAB + RPV Q1M um ca. vier Prozentpunkte höher als unter CAR. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant (p = 0,025). In der Subgruppe der Nicht-Weißen sind nur sehr wenige Ereignisse aufgetreten.

In FLAIR liegt für den Faktor Ethnizität für den PT *Rhinitis allergic* ein Beleg für Effektmodifikation vor (p=0,021). Die entsprechenden Subgruppenergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 4-233: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 96: Rhinitis allergic; Subgruppe: Ethnizität – aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**RR [95%-KI], p-Wert OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
	CAB+RPV Q1M	CAR	CAB+RPV Q1M	CAR	CAB+RPV Q1M vs. CAR
weiß					
FLAIR	216	203	10 (5)	0 (0)	NA NA NA
nicht-weiß					
FLAIR	67	80	2 (3)	2 (3)	1,19 [0,17; 8,25], p=0,857 1,20 [0,16; 8,76], p=0,857 0,49% [-4,84%; 5,81%], p=0,858

Quelle: Tabelle 3.17 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q1M = einmal monatlich, CAR = current antiretroviral therapy, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz, NA = nicht berechenbar

In der Subgruppe der weißen Patienten liegt die Ereignisrate unter CAB + RPV Q1M um fünf Prozentpunkte höher als unter CAR. In der Subgruppe der Nicht-Weißen sind nur sehr wenige Ereignisse aufgetreten, die sich gleichmäßig auf beide Therapiearme verteilen.

In FLAIR liegt für den Faktor Geschlecht für die SOC *Investigations* ein Beleg für Effektmodifikation vor (p=0,018). Die entsprechenden Subgruppenergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 4-234: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 96: SOC Investigations; Subgruppe: Geschlecht – aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**RR [95%-KI], p-Wert OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
	CAB+RPV Q1M	CAR	CAB+RPV Q1M	CAR	CAB+RPV Q1M vs. CAR
weiblich					
FLAIR	63	64	11 (17)	14 (22)	0,80 [0,39; 1,62], p=0,533 0,76 [0,31; 1,82], p=0,523 -4,41% [-18,22%; 9,39%], p=0,531
männlich					
FLAIR	220	219	45 (20)	20 (9)	2,24 [1,37; 3,66], p=0,001 2,56 [1,45; 4,50], p=0,001 11,32% [4,77%; 17,88%], p<0,001

Quelle: Tabelle 3.17 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q1M = einmal monatlich, CAR = current antiretroviral therapy, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz

Während die Ereignisrate bei den weiblichen Patienten unter CAB + RPV Q1M um fünf Prozentpunkte niedriger ist als unter CAR (nicht statistisch signifikant), ist sie bei den männlichen Patienten im CAB + RPV Q1M-Arm um elf Prozentpunkte höher. Dieser Unterschied bei den Männern ist statistisch signifikant (p = 0,001).

Für die acht SOC bzw. PT, deren Ergebnis für die Gesamtstudienpopulation des indirekten Vergleichs statistisch signifikant war, werden in der folgenden Tabelle die p-Werte der Interaktionstests im indirekten Vergleich dargestellt.

Tabelle 4-235: p-Werte der Interaktionstests des indirekten Vergleichs für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 96 – aus RCT für indirekte Vergleiche

	p-Werte der Interaktionstests der indirekten Vergleiche[a]			
SOC **PT**	**Alter**	**Geschlecht**	**Ethnizität**	**Region**
General disorders and administration site conditions				
any	p=0,121	p=0,467	p=0,496	p=0,859
Pyrexia	p=0,736	-[b]	-[b]	-[b]
Asthenia	-[b]	-[b]	p=0,876	-[b]
Nervous system disorders				
Dizziness	-[b]	p=0,135	p=0,777	p=0,183
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders				
Nasal congestion	-[b]	-[b]	-[b]	-[b]
Injury, poisoning and procedural complications				
any	**p=0,021**	p=0,522	p=0,381	p=0,446
Arthropod bite	-[b]	-[b]	-[b]	-[b]
Psychiatic disorders				
Anxiety	p=0,463	p=0,574	p=0,286	p=0,251

Quelle: eigene Berechnungen

[a] p-Wert der Q-Statistik

[b] Es liegen entweder in FLAIR oder in ATLAS-2M zu wenige Ereignisse vor, um einen indirekten Vergleich durchführen zu können.

Für den SOC *Injury, poisoning and procedural complications* liegt für den Subgruppenfaktor Alter ein statistisch signifikanter Interaktions-p-Wert vor (p = 0,021). Die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in den Subgruppen werden im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4-236: Ergebnis des indirekten Vergleichs für die SOC „Injury, poisoning and procedural complications“ bis Woche 96; Subgruppen: Alter - aus RCT für indirekte Vergleiche

	Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert
< 35 Jahre	
CAB+RPV Q2M vs. CAB+RPV Q1M	0,66 [0,36; 1,22] p=0,184
CAB+RPV Q1M vs. CAR	1,15 [0,68; 1,95] p=0,596
indirekter Vergleich: CAB+RPV Q2M vs. CAR	0,75 [0,33; 1,68] p=0,484
35 - < 50 Jahre	
CAB+RPV Q2M vs. CAB+RPV Q1M	0,29 [0,15; 0,55] p<0,001
CAB+RPV Q1M vs. CAR	0,60 [0,35; 1,05] p=0,076
indirekter Vergleich: CAB+RPV Q2M vs. CAR	0,18 [0,08; 0,41] p<0,001
≥ 50 Jahre	
CAB+RPV Q2M vs. CAB+RPV Q1M	0,97 [0,55; 1,70] p=0,905
CAB+RPV Q1M vs. CAR	1,17 [0,46; 2,98] p=0,739
indirekter Vergleich: CAB+RPV Q2M vs. CAR	1,13 [0,38; 3,37] p=0,823

Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q2M = einmal alle zwei Monate, Q1M = einmal monatlich, CAR = current antiretroviral therapy, KI = Konfidenzintervall

Das Ergebnis des indirekten Vergleichs zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von CAB + RPV Q2M in der Subgruppe der Patienten zwischen 35 und unter 50 Jahren ($p < 0,001$). In den beiden anderen Subgruppen (< 35 Jahre bzw. ≥ 50 Jahre) zeigt sich kein Unterschied zwischen den beiden Therapien.

4.3.2.1.3.26.10 Subgruppenanalysen für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 96 – indirekte Vergleiche aus RCT

Es liegen keine Belege für Effektmodifikation vor. Es werden daher keine Subgruppenergebnisse für FLAIR dargestellt.

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für den indirekten Vergleich für die untersuchten Subgruppenfaktoren.

Tabelle 4-237: p-Werte der Interaktionstests des indirekten Vergleichs für unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 96 – aus RCT für indirekte Vergleiche

Subgruppenfaktor	Interaktions-p-Wert des indirekten Vergleichs[a]
Alter	p=0,585
Geschlecht	p=0,572
Ethnizität	p=0,611
Region	p=0,131

Quelle: eigene Berechnungen
[a] p-Wert der Q-Statistik

Es liegen keine statistisch signifikanten Interaktionstests für die indirekten Vergleiche in den Subgruppen vor. Somit werden keine indirekten Vergleiche in den Subgruppen gerechnet.

4.3.2.1.3.26.11 Subgruppenanalysen für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 – indirekte Vergleiche aus RCT

Es liegen keine Belege für Effektmodifikation vor. Es werden daher keine Subgruppenergebnisse für FLAIR dargestellt.

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für den indirekten Vergleich für die untersuchten Subgruppenfaktoren.

Tabelle 4-238: p-Werte der Interaktionstests des indirekten Vergleichs für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 96 – aus RCT für indirekte Vergleiche

Subgruppenfaktor	Interaktions-p-Wert des indirekten Vergleichs[a]
Alter	p=0,888
Geschlecht	p=0,059
Ethnizität	p=0,478
Region	p=0,854

Quelle: eigene Berechnungen
[a] p-Wert der Q-Statistik

Es liegen keine statistisch signifikanten Interaktionstests für die indirekten Vergleiche in den Subgruppen vor. Somit werden keine indirekten Vergleiche in den Subgruppen gerechnet.

4.3.2.1.3.26.12 Subgruppenanalysen für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Therapieabbruch geführt hatten – indirekte Vergleiche aus RCT

Es liegen für FLAIR keine Belege für Effektmodifikation vor. Es werden daher keine Subgruppenergebnisse dargestellt.

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für den indirekten Vergleich für die untersuchten Subgruppenfaktoren.

Tabelle 4-239: p-Werte der Interaktionstests des indirekten Vergleichs für unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Therapieabbruch geführt hatten – aus RCT für indirekte Vergleiche

Subgruppenfaktor	Interaktions-p-Wert des indirekten Vergleichs[a]
Alter	p=0,736
Geschlecht	p=0,447
Ethnizität	p=0,159
Region	-[b]

Quelle: eigene Berechnungen
[a] p-Wert der Q-Statistik
[b] Es liegen entweder in FLAIR oder in ATLAS-2M zu wenige Ereignisse vor, um einen indirekten Vergleich durchführen zu können.

Es liegen keine statistisch signifikanten Interaktionstests für die indirekten Vergleiche in den Subgruppen vor. Somit werden keine indirekten Vergleiche in den Subgruppen gerechnet.

4.3.2.1.3.26.13 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Inzidenz von CDC Klasse 3 Ereignissen bis Woche 96 – indirekte Vergleiche aus RCT

Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten mit Ereignis werden keine Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt dargestellt.

4.3.2.1.3.26.14 Subgruppenanalysen für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Injektionsstelle bis Woche 96 – indirekte Vergleiche aus RCT

Da eine Erfassung dieser Ereignisse für FLAIR lediglich in einem Studienarm sinnvoll ist, werden keine Interaktionstests und keine indirekten Vergleiche gerechnet.

4.3.2.1.3.26.15 Subgruppenanalysen für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interessse: Hepatotoxizität bis Woche 96 – indirekte Vergleiche aus RCT

Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten mit Ereignis werden keine Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt dargestellt.

4.3.2.1.3.26.16 Subgruppenanalysen für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 96 – indirekte Vergleiche aus RCT

Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten mit Ereignis werden keine Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt dargestellt.

4.3.2.1.3.26.17 Subgruppenanalysen für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag bis Woche 96 – indirekte Vergleiche aus RCT

Für den Faktor Geschlecht liegt für FLAIR ein Beleg für Effektmodifikation vor (p=0,007). Die entsprechenden Subgruppenergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 4-240: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag bis Woche 96 – Studie FLAIR; Subgruppe: Geschlecht – aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Anzahl der Patienten in der Analyse**		**Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)**		**RR [95%-KI], p-Wert OR]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert**
	CAB+RPV Q1M	CAR	CAB+RPV Q1M	CAR	CAB+RPV Q1M vs. CAR
weiblich					
FLAIR	73	75	3 (4)	4 (5)	0,77 [0,18; 3,32], p=0,727 0,76 [0,16; 3,52], p=0,727 -1,22% [-8,05%; 5,60%], p=0,725
männlich					
FLAIR	254	252	9 (4)	17 (7)	0,53 [0,24; 1,16], p=0,110 0,51 [0,22; 1,16], p=0,108 -3,20% [-7,04%; 0,64%], p=0,102

Quelle: Tabelle 3.08 in den Zusatzanalysen

Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q1M = einmal monatlich, Q2M = einmal alle zwei Monate, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz

Während die Raten bei den weiblichen Patienten vergleichbar in beiden Therapiearmen ist, ist sie bei den männlichen Patienten unter CAB + RPV Q1M um 3 Prozentpunkte niedriger. Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

Folgende Tabelle gibt schließlich einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für den indirekten Vergleich für die untersuchten Subgruppenfaktoren.

Tabelle 4-241: p-Werte der Interaktionstests des indirekten Vergleichs für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag bis Woche 96 – aus RCT für indirekte Vergleiche

Subgruppenfaktor	**Interaktions-p-Wert des indirekten Vergleichs[a]**
Alter	p=0,907
Geschlecht	-[b]
Ethnizität	p=0,941
Region	p=0,610

Quelle: eigene Berechnungen
[a] p-Wert der Q-Statistik
[b] Es liegen entweder in FLAIR oder in ATLAS-2M zu wenige Ereignisse vor, um einen indirekten Vergleich durchführen zu können.

Es liegen keine statistisch signifikanten Interaktionstests für die indirekten Vergleiche in den Subgruppen vor. Somit werden keine indirekten Vergleiche in den Subgruppen gerechnet.

4.3.2.1.3.26.18 Subgruppenanalysen für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interessse: QT-Verlängerung bis Woche 96 – indirekte Vergleiche aus RCT

Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten mit Ereignis werden keine Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt dargestellt.

4.3.2.1.3.26.19 Subgruppenanalysen für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropsychiatrische Ereignisse bis Woche 96 – indirekte Vergleiche aus RCT

Es liegen für FLAIR keine Belege für Effektmodifikation vor. Es werden daher keine Subgruppenergebnisse dargestellt.

Folgende Tabelle gibt schließlich einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für den indirekten Vergleich für die untersuchten Subgruppenfaktoren.

Tabelle 4-242: p-Werte der Interaktionstests des indirekten Vergleichs für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: neuropsychiatrische Ereignisse bis Woche 96 – aus RCT für indirekte Vergleiche

Subgruppenfaktor	Interaktions-p-Wert des indirekten Vergleichs[a]
Alter	p=0,511
Geschlecht	p=0,317
Ethnizität	p=0,135
Region	p=0,418

Quelle: eigene Berechnungen
[a] p-Wert der Q-Statistik

Es liegen keine statistisch signifikanten Interaktionstests für die indirekten Vergleiche in den Subgruppen vor. Somit werden keine indirekten Vergleiche in den Subgruppen gerechnet.

4.3.2.1.3.26.20 Subgruppenanalysen für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krämpfe bis Woche 96 – indirekte Vergleiche aus RCT

Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten mit Ereignis werden keine Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt dargestellt.

4.3.2.1.3.26.21 Subgruppenanalysen für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interessse: Gewichtszunahme bis Woche 96 – indirekte Vergleiche aus RCT

Es liegen keine Belege für Effektmodifikation vor. Es werden daher keine Subgruppenergebnisse dargestellt.

4.3.2.1.3.26.22 Subgruppenanalysen für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Rhabdomyolyse bis Woche 96 – indirekte Vergleiche aus RCT

Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten mit Ereignis werden keine Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt dargestellt.

4.3.2.1.3.26.23 Subgruppenanalysen für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interessse: Pankreatitis bis Woche 96 – indirekte Vergleiche aus RCT

Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten mit Ereignis werden keine Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt dargestellt.

4.3.2.1.3.26.24 Subgruppenanalysen für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interessse: Ereignisse, die den Kreatinin-Spiegel beeinflussen, bis Woche 96 – indirekte Vergleiche aus RCT

Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten mit Ereignis werden keine Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt dargestellt.

4.3.2.1.3.26.25 Subgruppenanalysen für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interessse: Ereignisse bzgl. der Sicherheit bei Schwangerschaft bis Woche 96 – indirekte Vergleiche aus RCT

Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten mit Ereignis werden keine Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt dargestellt.

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).

Tabelle 4-243: Übersicht der Studien inkl. der zugehörigen Quellen zur Bewertung des Zusatznutzens

Studie	verfügbare Quellen			
	Studienberichte	Registereinträge	Publikationen	Zusatzanalysen
FLAIR	(32)	(28, 29)	(33, 34)	(19) bzw. Anhang 4-H
ATLAS-2M	(25)	(23, 24)	(26)	(20) bzw. Anhang 4-G

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*

Es wurde nicht nach nicht randomisierten vergleichenden Studien gesucht.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-244: 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 relevant.

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 4-245: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-246: 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 4-247: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht relevant.

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 relevant.

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 0.***

Nicht relevant.

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 relevant.

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*

Es wurde nicht nach weiteren Untersuchungen gesucht.

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 relevant.

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 4-248: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-249: 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 relevant.

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 relevant.

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 0.***

Nicht relevant.

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 relevant.

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.

Studienqualität:

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde ein indirekter Vergleich zwischen „CAB + RPV Q2M“ und CAR durchgeführt, der auf den Ergebnissen zweier RCT (eine RCT „CAB + RPV Q2M“ vs. „CAB + RPV Q1M“ sowie eine RCT „CAB + RPV Q1M“ vs. CAR) beruht, die von hoher Qualität sind. Beide Studien besitzen niedriges Verzerrungspotenzial und eignen sich methodisch für einen indirekten Vergleich.

Validität der herangezogenen Endpunkte:

Alle Endpunkte, die für die Darstellung der Wirksamkeit und Sicherheit im Rahmen der Nutzenbewertung von Cabotegravir (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV) herangezogen werden, sind unmittelbar patientenrelevant.

Die beiden Instrumente, die zur Erhebung des allgemeinen Zustands bzw. des Wohlbefindens und der Patientenzufriedenheit herangezogen werden (HAT-QoL und HIVTSQ), sind allgemein anerkannte und im Indikationsgebiet des HIV validierte Messinstrumente. Da diese nicht für den hier vorgelegten indirekten Vergleich über 96 Wochen Studiendauer erhoben wurden, werden nachfolgend die Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den HAT-QoL und den HIVTSQ über 48 Wochen Studiendauer diskutiert.

Evidenzstufe:

Der Nachweis für den Zusatznutzen beruht auf den Ergebnissen eines indirekten Vergleichs zweier RCT (ATLAS-2M und FLAIR). Beide RCT sind von Evidenzgrad Ib. Basierend auf diesem hohen Evidenzgrad wird der indirekte Vergleich durchgeführt.

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.

Tabelle 4-250: Übersicht über Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens pro Endpunkt

	Effektschätzer des indirekten Vergleichs CAB+RPV Q2M vs. CAR[a] **Hedges' g oder RR [95% KI]**		**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für CAB+RPV Q2M vs. CAR**
Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 96		RR: 1,00 [0,92; 1,08], p=0,909	Zusatznutzen nicht belegt
Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 96		RR: 1,62 [0,39; 6,77], p=0,505	Zusatznutzen nicht belegt
Veränderung der CD4+ Zellzahl zu Woche 96		Hedges' g: -0,17 [-0,42; 0,07], p=0,159	Zusatznutzen nicht belegt
Mortalität bis Woche 96		wegen sehr weniger Ereignisse kein indirekter Vergleich durchgeführt	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96		RR: 1,06 [0,96; 1,16], p=0,252	Zusatznutzen nicht belegt[c, e]
	< 35 Jahre	RR: 1,15 [1,04; 1,26], p=0,005	Zusatznutzen nicht belegt[c, e]
	35 - < 50 Jahre	RR: 0,98 [0,90; 1,07], p=0,673	Zusatznutzen nicht belegt
	≥ 50 Jahre	nicht berechenbar	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 96[b] SOC: General disorders and administration site conditions		RR: 7,12 [5,20; 9,74], p<0,001	Zusatznutzen nicht belegt[c, e]
PT: Pyrexia		RR: 3,09 [1,21; 7,91], p=0,018	Zusatznutzen nicht belegt[d]
PT: Asthenia		RR: 11,20 [2,12; 59,14], p=0,004	Zusatznutzen nicht belegt[d]
PT: Dizziness (innerhalb der SOC Nervous system disorders)		RR: 5,16 [1,44; 18,54], p=0,012	Zusatznutzen nicht belegt[d]
PT: Nasal congestion (innerhalb SOC Respiratory, thoracic and mediastinal disorders)		RR: 0,12 [0,02; 0,80], p=0,028	Zusatznutzen nicht belegt[d]
SOC: Injury, poisoning and procedural complications		RR: 0,50 [0,31; 0,81], p=0,005	-
	< 35 Jahre	RR: 0,75 [0,33; 1,68], p=0,484	Zusatznutzen nicht belegt
	35 - < 50 Jahre	RR: 0,18 [0,08; 0,41], p<0,001	Zusatznutzen nicht belegt[d]
	≥ 50 Jahre	RR: 1,13 [0,38; 3,37], p=0,823	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Arthropod bite		RR: 0,13 [0,02; 0,81], p=0,029	Zusatznutzen nicht belegt[d]

PT: Anxiety (innerhalb der SOC Psychiatric disorders)	RR: 3,33 [1,12; 9,89], p=0,030	Zusatznutzen nicht belegt[d]
Unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 96	RR: 1,98 [0,98; 3,97], p=0,056	Zusatznutzen nicht belegt
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 96	RR: 1,50 [0,65; 3,46], p=0,342	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Therapieabbruch geführt hatten	RR: 3,27 [0,88; 12,10], p=0,076	Zusatznutzen nicht belegt
Inzidenz von CDC Klasse 3 Ereignissen bis Woche 96	wegen sehr weniger Ereignisse kein indirekter Vergleich durchgeführt	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 96: Reaktionen an der Injektionsstelle	kein indirekter Vergleich durchgeführt	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 96: Hepatotoxizität	wegen sehr weniger Ereignisse kein indirekter Vergleich durchgeführt	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 96: Hypersensitivitätsreaktionen	wegen sehr weniger Ereignisse kein indirekter Vergleich durchgeführt	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 96: Hautausschlag	RR: 0,50 [0,19; 1,34], p=0,195	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 96: QT-Verlängerung	wegen sehr weniger Ereignisse kein indirekter Vergleich durchgeführt	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 96: Neuropsychiatrische Ereignisse	RR: 1,33 [0,79; 2,25], p=0,283	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 96: Krämpfe	wegen sehr weniger Ereignisse kein indirekter Vergleich durchgeführt	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 96: Gewichtszunahme	RR: 3,00 [0,57; 15,77], p=0,195	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 96: Rhabdomyolyse	wegen sehr weniger Ereignisse kein indirekter Vergleich durchgeführt	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 96: Pankreatitis	wegen sehr weniger Ereignisse kein indirekter Vergleich durchgeführt	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 96: Ereignisse, die den Kreatininspiegel beeinflussen	wegen sehr weniger Ereignisse kein indirekter Vergleich durchgeführt	Zusatznutzen nicht belegt

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 96: Ereignisse bzgl. der Sicherheit bei Schwangerschaft	wegen sehr weniger Ereignisse kein indirekter Vergleich durchgeführt	Zusatznutzen nicht belegt

[a] adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher über den gemeinsamen Brückenkomparator ”CAB+RPV Q1M”
[b] Es werden diejenigen SOC bzw. PT dargestellt, deren Ergebnis auf Ebene der Gesamtstudienpopulation statistisch signifikant ist.
[c] Erläuterungen zur Einschätzung siehe Text
[d] Statistisch signifikante Ergebnisse für nicht-schwere unerwünschte Ereignisse auf PT-Ebene werden unter Berücksichtigung der klinischen Symptomatik und der Schwere der Grunderkrankung sowie Art und Häufigkeit des Auftretens der UEs nicht im Sinne eines Zusatznutzenbelegs/geringeren Nutzens eingestuft
[e] Einschätzung auf Basis „nicht schwerwiegender Nebenwirkungen“

Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q2M = einmal alle zwei Monate, Q1M = monatlich, CAR = current antiretroviral regimen, RR = relatives Risiko, SOC = System Organ Class, PT = Preferred Term

Es folgt eine zusammenfassende Einschätzung der bewertungsrelevanten Dimensionen Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Mortalität und Verträglichkeit. Hinsichtlich statistisch signifikanter Ergebnisse wird pro Endpunkt diskutiert, welches Ausmaß eines Zusatznutzens mit welcher Aussagesicherheit vorliegt.

Zunächst wird nachfolgend der Zusatznutzen für **vorbehandelte erwachsene Patienten ohne Umstellungsindikation** eingeschätzt und begründet.

Morbidität:

Ergebnisse zur Morbidität werden anhand des Endpunktes „Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 96“ bewertet. Für diesen Endpunkt bestand in der Studie FLAIR das primäre Studienziel darin, die Nicht-Unterlegenheit des neuartigen Therapieregimes CAB + RPV Q1M im Vergleich zur Fortführung der bestehenden ART (CAR) zu zeigen. Die Nicht-Unterlegenheit wurde bei sehr gut vergleichbaren niedrigen Raten der nicht mehr gegebenen virologischen Suppression gezeigt. Damit wurde zunächst für die Q1M-Dosierung bewiesen, dass das primäre Therapieziel der HIV-Therapie bei Umstellung auf das Therapieregime CAB + RPV Q1M erreicht wird: die Gewährleistung (hier Aufrechterhaltung) der virologischen Suppression.

In der Studie ATLAS-2M konnte nach 96 Wochen Behandlung gezeigt werden, dass das Therapieregime CAB + RPV Q2M der monatlichen Gabe dieser Arzneimittel (CAB + RPV Q1M) nicht unterlegen war, wobei sehr gut vergleichbare, sehr niedrige Raten der nicht mehr gegebenen virologischen Suppression in beiden Armen erreicht wurden.

Im indirekten Vergleich von CAB+ RPV Q2M versus der zweckmäßigen Vergleichstherapie CAR ergab sich daraus eine sehr gute Übereinstimmung der Raten an nicht mehr gegebener virologischer Suppression. Damit ist auch für das zu bewertende Arzneimittel CAB (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV Q2M) gezeigt, dass das primäre HIV-Therapieziel bei Umstellung auf dieses neuartige, langwirksame Therapieregime über 96 Wochen ebenso sicher erreicht wird, wie bei der bisherigen ART, also der zVT.

Da kein Unterschied zwischen den zu vergleichenden Therapien besteht, der angesichts der sehr guten virologischen Kontrolle auch nicht zu erwarten war, liegt diesbezüglich kein Beleg für einen Zusatznutzen vor. Auch hinsichtlich des damit in engem Zusammenhang stehenden komplementären Endpunkts „Viruslast < 50 Kopien/ml“ und ebenfalls bezüglich der Veränderung der CD4+-Zellzahl trat kein auffälliger Unterschied auf. Dies wird auch durch die insgesamt äußerst geringe Zahl an im Studienverlauf neu aufgetretenen Ereignissen der CDC Klasse 3 bestätigt, die zwischen dem Therapieregime CAB + RPV Q2M und der zVT auch vollkommen vergleichbar war. Damit kann zusammenfassend eingeschätzt werden, dass bezüglich der **Morbidität ein Zusatznutzen nicht belegt** ist.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität:

Zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden die Endpunkte SF-12, HIVTSQ und HAT-QoL in den Studien ATLAS und FLAIR über maximal 48 Wochen (ATLAS) bzw. 96 Wochen (FLAIR) erhoben. In der Studie ATLAS-2M wurde nur der HIVTSQ und HAT-QoL für eine maximale Studiendauer von 48 Wochen erhoben. Daher kann für eine maximale Behandlungsdauer von 48 Wochen ein indirekter Vergleich für die beiden Scores HIVTSQ und HAT-QoL dargestellt werden. Dies wird anschließend zusammenfassend diskutiert; die Details der Ergebnisse sind im Anhang 4-I enthalten.

Über 96 Wochen Behandlungsdauer liegen nur Daten für die Studie FLAIR vor, so dass für die Einschätzung des Zusatznutzens über diese Behandlungsdauer keine Aussage zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität möglich ist (die Ergebnisse innerhalb der Studie FLAIR sind jedoch im vorliegenden Modul 4 A dargestellt).

Der **SF-12** wird in den beiden Dimensionen „körperlicher Komponentenscore“ (PCS) und „mentaler Komponentenscore“ (MCS) ausgewertet. In der Meta-Analyse der beiden Studien ATLAS und FLAIR ergaben sich nach Woche 48 keine statistisch signifikanten Verbesserungen im MCS. Im PCS waren die Ergebnisse in der Meta-Analyse mit hoher Heterogenität behaftet, so dass diesbezüglich keine belastbare Interpretation möglich ist. Außerdem wurde der SF-12 in der Studie ATLAS-2M nicht erhoben, so dass bezüglich des SF-12 keine Daten zur Beurteilung des Zusatznutzens zur Verfügung stehen.

Bezüglich des **HAT-QoL** (*HIV/AIDS Targeted Quality of Life)* erfolgt die Auswertung der Veränderungen über 48 Wochen Behandlungsdauer bezüglich der Dimensionen *Life Satisfaction Total Score*, *HIV Medication Total Score* und *Disclosure Worries Total Score*. Insgesamt ergaben sich für den HAT-QoL keine Belege für einen Zusatznutzen, da die Meta-Analysen der beiden Dimensionen *HIV Medication Total Score* und *Disclosure Worries Total Score* für die Studien ATLAS und FLAIR mit hoher Heterogenität behaftet waren, so dass weder diese belastbar zu bewerten sind noch ein valider indirekter Vergleich möglich ist. Die Veränderungen bezüglich des *Life Satisfaction Total Score* waren sowohl innerhalb der Studien als auch im indirekten Vergleich statistisch nicht signifikant.

Es wurde weiterhin der **HIVTSQ-Score** (*HIV Treatment Satisfaction Score*) erhoben und dessen Veränderungen über 48 Wochen ausgewertet. Hier zeigte sich für die Studie ATLAS ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Effekt der Verbesserung der Therapiezufriedenheit, nicht aber in der Studie FLAIR, weshalb die Meta-Analyse mit hoher Heterogenität behaftet ist und daher nicht belastbar interpretierbar ist. Dadurch ist auch für diesen Endpunkt kein indirekter Vergleich valide durchführbar.

Zusammenfassend lässt sich einschätzen, dass auf Basis des indirekten Vergleichs bezüglich der **gesundheitsbezogenen Lebensqualität** ein **Zusatznutzen für das Arzneimittel CAB (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV Q2M) nicht belegt** ist.

Mortalität:

Es traten in beiden bewertungsrelevanten Studien keinerlei Todesfälle im Verlauf von 96 Wochen auf. Die Durchführung eines indirekten Vergleichs war daher nicht erforderlich. Ein **Zusatznutzen für das Arzneimittel CAB (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV Q2M)** im Vergleich zur zVT ist **hinsichtlich der Mortalität nicht belegt**.

Sicherheit/Verträglichkeit:

Bezüglich der Verträglichkeit kann zunächst festgestellt werden, dass über 96 Wochen generell zwischen dem zu bewertenden neuen Arzneimittel CAB (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV Q2M) und der zVT eine sehr gute Vergleichbarkeit bezüglich des Auftretens von unerwünschten Ereignissen jedweden Schweregrads, von schweren, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen oder von unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch geführt haben, besteht. Diesbezüglich ergaben sich keine relevanten Unterschiede. Dies gilt ebenfalls für die als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse vordefinierten Ereigniskategorien. Diese traten insgesamt sehr selten auf und es ergaben sich bis auf eine Ausnahme (siehe dazu weiter unten) auch keine auffälligen oder statistisch signifikanten Unterschiede im indirekten Vergleich. Die meisten dieser Kategorien waren wegen der Seltenheit der Ereignisse im indirekten Vergleich nicht auswertbar.

Lediglich hinsichtlich der Kategorie jedweden unerwünschten Ereignisses ergab sich bei insgesamt statistisch nicht signifikantem Unterschied des Auftretens ein Beleg für eine Interaktion bezüglich des Alters. Während in den beiden höheren Altersstrata kein Trend zu einem Unterschied der Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen erkennbar ist, ergibt sich für die jüngeren Patienten (< 35 Jahre) ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von CAB (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV Q2M) im Vergleich zur zVT. Dieser Effekt ist sehr gering ausgeprägt (untere Konfidenzintervallgrenze des relativen Risikos 1,04). Es ist dabei sehr wahrscheinlich, dass dieser Effekt nur in dieser Subgruppe – nicht aber für die gesamte Studienpopulation oder in einer anderen Subgruppe – daher verursacht wird, dass der Anteil der Patienten < 35 Jahre in der Studie FLAIR bei ca. 50 % der Studienpatienten liegt, in der Studie ATLAS-2M des zu bewertenden Arzneimittels jedoch nur bei knapp einem Drittel. Daher wird nun für dieses Stratum der Effekt der relativ häufigen, jedoch nicht schweren Ereignisse an der Injektionsstelle - die konkret für die Studie FLAIR ja hier einen numerisch beträchtlichen Anteil aller unerwünschter Ereignisse umfasst - im Vergleich zur Studie ATLAS-2M (in der diese Ereignisse in beiden Armen nahezu gleich häufig auftreten) besonders stark gewichtet. Noch einmal anders ausgedrückt: bei besser vergleichbarem Anteil der Patienten in der Altersgruppe < 35 Jahre in beiden Studien des indirekten Vergleichs (FLAIR und ATLAS-2M), wäre dieser Effekt höchstwahrscheinlich nicht statistisch signifikant. Daher wird, bei nicht vorliegender statistische Signifikanz auf Studienebene und dem weiter unten noch ausführlicher dargelegten geringen Schweregrad der unerwünschten Ereignisse an der Injektionsstelle, aus diesem Subgruppeneffekt nicht das Vorliegen eines Zusatznutzens (bzw. geringeren Nutzens) abgeleitet.

Auch für die als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse vordefinierten Ereigniskategorien ergaben sich keinerlei statistisch signifikante Unterschiede zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel CAB (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV Q2M) und der zVT. Diese Ereignisse traten insgesamt sehr selten auf und es ergaben sich bis auf eine Ausnahme (siehe dazu weiter unten) auch keine auffälligen oder statistisch signifikanten Unterschiede im indirekten Vergleich. Die meisten dieser Kategorien waren wegen der Seltenheit der Ereignisse im indirekten Vergleich nicht auswertbar.

Bezüglich der geforderten post-hoc Auswertung auf der Ebene von *System Organ Classes* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) des Kodierthesaurus MedDRA wurden punktuelle statistisch signifikante Unterschiede bei der Häufigkeit unerwünschter Ereignisse zugunsten und zuungunsten des neuen Arzneimittels CAB (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV Q2M) gesehen. Hier wird zunächst auf den PT „Dizziness“ (innerhalb der SOC „*Nervous system disorders*“), auf den PT „Nasal congestion“ (innerhalb der SOC „*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders*“), auf die SOC „*Injury, poisoning and procedural complications*“ sowie auf den PT „Anxiety“ (innerhalb der SOC „*Nervous system disorder*“) eingegangen. Ausführliche Erläuterungen zur SOC „*General disorders and administration site conditions*“ schließen sich daran an.

Die Häufigkeiten unerwünschter Ereignisse bezüglich des **PT „Dizziness“** (innerhalb der SOC „*Nervous system disorders*“) zeigen im indirekten Vergleich einen statistisch signifikanten Effekt zu häufigeren Ereignissen unter dem zu bewertenden Arzneimittel CAB (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV Q2M) im Vergleich zur zVT. Die Häufigkeit dieser Ereignisse in der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATLAS-2M) ist zwischen den Armen (Q2M vs. Q1M) weitgehend ausgeglichen, so dass dieser Effekt primär aus der Studie FLAIR abzuleiten ist. In dieser Studie treten unerwünschte Ereignisse des PT „Dizziness“ häufiger unter CAB + RPV Q1M im Vergleich zur zVT auf und erreichen statistische Signifikanz. Alle unter CAB + RPV Q1M aufgetretenen Ereignisse waren jedoch zu 100 % maximal von Grad 1 oder 2, dabei zu ca. 82 % von Grad 1. Auch in der Studie ATLAS-2M waren alle aufgetretenen unerwünschten Ereignisse des PT „Dizziness“ maximal vom Grad 1 oder 2. Da diese Ereignisse also nicht schwer sind, nur punktuell in diesem PT auftreten und nicht die dazugehörige SOC „*Nervous system disorders*“ betreffen, wird vor dem Hintergrund der Schwere der Grunderkrankung daraus ein **Zusatznutzen** als **nicht belegt** angesehen.

Die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse der **PT „Nasal congestion“** (innerhalb der SOC „*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders*“) ist statistisch signifikant niedriger unter dem zu bewertenden Arzneimittel CAB (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV Q2M) im Vergleich zur zVT. Auch diese Ereignisse sind zu 100 % maximal vom Grad 1 oder 2. Da diese Ereignisse also nicht schwer sind, nur punktuell in diesem PT auftreten und nicht die dazugehörige SOC „*Respiratory, thoracic and mediastenal disorders*“ betreffen, wird vor dem Hintergrund der Schwere der Grunderkrankung ein **Zusatznutzen** für das zu bewertenden Arzneimittel CAB (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV Q2M) im Vergleich zur zVT als **nicht belegt** angesehen.

Bezüglich der Häufigkeit von Ereignissen der **SOC „*Injury, poisoning and procedural complications*“** ergibt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten des zu bewertenden Arzneimittels CAB (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV Q2M) im Vergleich zur zVT. Es liegt jedoch ein Beleg auf Effektmodifikation hinsichtlich des Faktors Alter vor. Die Effekte in den Subgruppen können nicht als gleichgerichtet angesehen werden, weshalb die Interpretation nur auf Subgruppenniveau möglich ist. Hier ist ein deutlicher, statistisch signifikanter Effekt lediglich in der Subgruppe der Patienten zwischen 35 bis unter 50 Jahre festzustellen. Innerhalb der SOC „*Injury, poisoning and procedural complications*“ ist für den PT „Arthropod bite“ ebenfalls eine statistisch signifikante geringere Rate unter dem zu bewertenden Arzneimittel CAB (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV Q2M) im Vergleich zur zVT festzustellen. Das Vorliegen eines separaten Anhaltspunkts für einen Zusatznutzenbeleg wird jedoch für diesen Term nicht gesehen, da dies bereits durch den Effekt der übergeordneten SOC gewürdigt wurde.
Vor dem Hintergrund der zu 95 % nicht schweren Ereignisse und ihres Charakters wird angesichts der Schwere der Grunderkrankung ein **Zusatznutzen** für das zu bewertenden Arzneimittel CAB (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV Q2M) im Vergleich zur zVT als **nicht belegt** angesehen.

Die Häufigkeiten unerwünschter Ereignisse bezüglich des **PT „Anxiety“** (innerhalb der SOC „*Nervous system disorder*“) zeigen im indirekten Vergleich einen statistisch signifikanten Effekt zu häufigeren Ereignissen unter dem zu bewertenden Arzneimittel CAB (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV Q2M) im Vergleich zur zVT. Die Häufigkeit dieser Ereignisse in der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATLAS-2M) ist zwischen den Armen (Q2M vs. Q1M) weitgehend ausgeglichen, so dass dieser Effekt primär aus der Studie FLAIR abzuleiten ist. In dieser Studie treten unerwünschte Ereignisse des PT „Anxiety“ häufiger unter CAB + RPV Q1M im Vergleich zur zVT auf und erreichen statistische Signifikanz. Alle unter CAB + RPV Q1M aufgetretenen Ereignisse waren jedoch zu 100 % maximal von Grad 2, dabei zu ca. 75 % von Grad 1. Auch in der Studie ATLAS-2M waren alle aufgetretenen unerwünschten Ereignisse des PT „Anxiety“ maximal vom Grad 2. Da diese Ereignisse also nicht schwer sind, nur punktuell in diesem PT auftreten und nicht die dazugehörige SOC „*Nervous system disorders*“ betreffen, wird vor dem Hintergrund der Schwere der Grunderkrankung daraus ein **Zusatznutzen** als **nicht belegt** angesehen.

Bezüglich der Ereigniskategorien unerwünschter Ereignisse im Zusammenhang mit den zweimonatlichen Injektionen des neuartigen Arzneimittels CAB (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV Q2M), die unter der **SOC „*General disorders and administration site conditions*“** kodiert werden, ergab sich ein deutlicher Unterschied. Dieser ist strukturell bedingt, da bezüglich der oralen ART solche Ereignisse natürlich nicht auftreten können. Daneben werden jedoch auch andere unerwünschte Ereignisse unter der zVT dieser SOC zugeordnet, weshalb numerisch ein indirekter Vergleich durchgeführt werden konnte. Dieser indirekte Vergleich ergibt eine statistisch signifikant höhere Rate an unerwünschten Ereignissen der SOC „*General disorders and administration site conditions*“ unter CAB (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV Q2M).

Hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse und Reaktionen an der Injektionsstelle kann festgestellt werden, dass diese zwar insgesamt häufig auftraten, sie waren jedoch zu 99 % der Ereignisse maximal vom Schweregrad 2, in keinem einzigen Fall schwerwiegend und sie bildeten sich in ca. 89 % der Ereignisse innerhalb von 7 Tagen zurück. Die mediane Dauer der Reaktionen betrug drei Tage. Nur in ca. 1 % der Patienten führten diese Ereignisse über eine Studiendauer von 96 Wochen zum Studienabbruch.
Die unerwünschten Ereignisse der SOC „*General disorders and administration site conditions*“ setzen sich aus Ereignissen einzelner PT zusammen und hier zeigen die PT Pyrexie und Asthenie innerhalb der SOC ebenfalls einen statistisch signifikant höheren Anteil von Ereignissen unter CAB (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV Q2M) im Vergleich zur zVT an. Diese Ereignisse treten insgesamt selten auf und sind zu über 95 % maximal vom Schweregrad 2. Nach Einschätzung des G-BA werden statistisch signifikante Ergebnisse für nicht-schwere unerwünschte Ereignisse auf PT-Ebene unter Berücksichtigung der klinischen Symptomatik und der Schwere der Grunderkrankung sowie Art und Häufigkeit des Auftretens der UEs nicht im Sinne eines Zusatznutzenbelegs bzw. geringeren Nutzens eingestuft.

Diese Bewertung, dass die genannten Ereignisse nicht im Sinne eines patientenrelevanten geringeren Nutzens zu interpretieren sind, spiegelt sich auch in den Angaben der Patienten wider. Diese komplettierten in den Studien ATLAS und FLAIR das „*Perception of Injection Questionnaire“* (PIN, (3)), indem sie u.a. die Akzeptabilität der mit den Injektionen verbundenen Schmerzen und insgesamt der Reaktionen an der Injektionsstelle bewerteten. Dabei stuften 90 % der Patienten nach 48 Wochen Behandlungsdauer die Schmerzen bzw. 86 % der Patienten die Reaktionen auf die Injektion als „komplett akzeptabel“ oder „sehr akzeptabel“ ein (Studie ATLAS); in FLAIR waren dies nach 48 Wochen 84 % bzw. 86 % und es zeigten sich weiterhin sehr hohe Werte von 82 % und 85 % nach 96 Wochen. Zusätzlich bemerkenswert ist, dass diese sehr positiven Einschätzungen im Vergleich zur Einstufung nach der ersten Injektion statistisch signifikant auf die genannten Werte anstiegen. D.h. die anfängliche Einschätzung verbesserte sich bei Behandlungsdauer über ein Jahr und bis hin zu zwei Jahren (96 Wochen) noch deutlich, was ebenfalls dafür spricht, dass die Patienten die Reaktionen an der Injektionsstelle insbesondere bei längerfristiger Applikation tatsächlich als sehr wenig belastend empfanden.

Unterstützt wird dies weiter durch die mit 86 % bzw. 91 % einheitlich sehr hohe Präferenz für die monatliche Injektion von CAB + RPV gegenüber der oralen ART in den Studien ATLAS bzw. FLAIR. Diese Einschätzung wird zusätzlich durch die sich im Studienverlauf verbessernde Therapiezufriedenheit (HIVTSQ) und auch gleichbleibender gesundheitsbezogener Lebensqualität (SF-12 und HAT-QoL) bestätigt und zeigt somit bezüglich der Ebene der QoL, dass diese Ereignisse von den Patienten gut toleriert wurden und der Vorteil der vereinfachten, seltenen Applikation von den Patienten sehr positiv bewertet wird.

Wegen des generell leichten Schweregrads dieser Ereignisse und des zeitlichen Verlaufs über die Behandlungsdauer von 96 Wochen sowie der Einschätzung der Patienten zu den

Ereignissen der **SOC „*General disorders and administration site conditions*“** wird für CAB (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV Q2M) im Vergleich zur zVT **ein Zusatznutzen** als **nicht belegt** angesehen.

Somit ist zusammenfassend bezüglich der **Sicherheit/Verträglichkeit ein Zusatznutzen für das zu bewertende Arzneimittel CAB (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV Q2M) nicht belegt**.

Vorbehandelte erwachsene Patienten mit Umstellungsindikation

Evidenz für vorbehandelte Erwachsene mit Umstellungsindikation konnte nicht identifiziert werden, weshalb eine darauf aufbauende Begründung eines Zusatznutzens nicht möglich ist.

Zusammenfassung

Im vorgelegten indirekten Vergleich konnte bezüglich der betrachteten patientenrelevanten Endpunkte eine Vergleichbarkeit von Cabotegravir (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV Q2M) zur zVT gezeigt werden. Für die Ableitung eines darüber hinausgehenden Zusatznutzens müssen jedoch weitere Aspekte hinzugezogen werden, die sich aus den Vorteilen der neuartigen Darreichungsform und der geringeren Applikationshäufigkeit von Cabotegravir (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV Q2M) in Verbindung mit dem aktuellen therapeutischen Bedarf im Bereich HIV ergeben. Trotz des hohen Therapiestandards im Bereich HIV, insbesondere bezogen auf die virologische Suppression, besteht dieser weiterhin. So hat sich die HIV-Infektion in den letzten Jahren von einer tödlichen hin zu einer chronischen Krankheit mit nahezu normaler Lebenserwartung entwickelt.

Jedoch wird das Erleben der HIV-Infektion und der Therapie für die Patienten zunehmend auch von mentalen sowie sozialen Faktoren mitgeprägt. Hierunter fällt unter anderem die Belastung durch die tägliche Tabletteneinnahme und der damit einhergehende Bedarf nach einer langwirksamen Therapiealternative. So fürchten HIV-Patienten eine substantielle Beeinträchtigung in ihrem privaten als auch beruflichen Umfeld, wenn der HIV-Status ungewollt veröffentlicht wird (beispielsweise durch Einnahme der Tabletten) und weichen dadurch gegebenenfalls von der bestimmungsgemäßen Einnahme der Medikamente ab. Weiterhin löst die tägliche Einnahme eine konstante Erinnerung an die Erkrankung aus und kann in weiterer Instanz zu Stresssymptomen sowie Angstzuständen, Depression und Isolation führen.

Darüber hinaus gibt es auch medizinische Aspekte, die die tägliche orale Einnahme der HIV Medikation erschweren und durch die damit bedingte reduzierte Adhärenz die Aufrechterhaltung der Wirksamkeit beeinträchtigen können. Zu nennen sind hier beispielsweise Schluckbeschwerden und Arzneimittelinteraktionen oder Malabsorption im Gastrointestinaltrakt.

Das neuartige Arzneimittel CAB im Rahmen des langwirksamen Therapieregimes CAB + RPV Q2M, welches in der dauerhaften Behandlung lediglich zweimonatliche Injektionen und sonst keine zusätzliche orale ART erforderlich macht, adressiert diesen therapeutischen Bedarf und trägt damit zur weiteren Verbesserung der HIV-Therapie bei.

Insbesondere unterstützt das langwirksame Therapieregime CAB + RPV über

- die Therapievereinfachung und Verbesserung der Therapieakzeptanz,
- die Erhöhung der Patientenzufriedenheit und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie
- die Aufrechterhaltung einer hohen Adhärenz

die Sicherstellung eines langfristigen Therapieerfolges.

Im Ergebnis eines Surveys, der 2019 bei insgesamt 2.389 HIV-Patienten aus 25 Ländern weltweit durchgeführt wurde („*Positive Perspectives Study 2*“), ergab sich, dass 51 % der Patienten besorgt sind, dass ihre tägliche orale ART-Einnahme zur ungewollten Offenlegung ihres HIV-Status führen könnte. Gleichzeitig gaben 46 % der Patienten an, besorgt darüber zu sein zu vergessen, ihre orale ART wie verschrieben einzunehmen. Die Erinnerung daran führt bei 35 % der Patienten zu Stress und Ängsten und 30 % gaben an, dass der tägliche Einnahmemodus ihre täglichen Aktivitäten einschränkt. Die – durch die Medikamenteneinnahme bedingten - täglichen Erinnerungen an ihre Erkrankung gaben 60 % der Patienten als unerwünscht an und bei 37 % werden schlechte Erinnerungen aus ihrer Vergangenheit wachgerufen.

Daraus resultiert auch, dass insgesamt nur 17,5 % der Patienten sowohl mit ihrer HIV-Medikation und der Behandlung vollkommen zufrieden waren, bezogen auf die HIV-Medikation allein waren 26,8 % vollkommen zufrieden.

Daher können Therapieoptionen, die die HIV-Patienten und ihre behandelnden Ärzte wertschätzen, zu einer diesbezüglichen Verbesserung führen.

Als eine mögliche Eigenschaft der ART, die von Patienten wertgeschätzt wird, wurde in der „*Positive Perspectives Study 2*“ der Aspekt „seltenere Dosierungen“ angegeben. Speziell in Deutschland gaben von 120 befragten HIV-Patienten 45,8 % eine Präferenz für „seltenere/weniger Medikamente“ und 65 % für „langwirksame Therapieregime“ an.

Daneben können auch medizinische Konstellationen die regelmäßige Einnahme der oralen ART erschweren. In der *EU Unmet Needs Study* gaben 55,4 % der Patienten mit Schluckbeschwerden an, die orale Einnahme der Medikamente habe einen starken Einfluss auf deren Adhärenz.

Unter dem Aspekt täglicher oraler Applikationen der ART können sich auch Nebenwirkungen, Begleiterkrankungen (wie beispielsweise Dysphagie, gastrointestinale oder ZNS-Erkrankungen) und Arzneimittelwechselwirkungen im Verdauungstrakt negativ auf die

Adhärenz des Patienten bzw. auf die Aufrechterhaltung der Wirkspiegel der oralen ART auswirken.

Die langwirksame intramuskuläre Applikation des neuartigen Arzneimittels CAB im Rahmen des langwirksamen Therapieregimes CAB + RPV Q2M hat dagegen den Vorteil, dass die Substanzen direkt über den Muskel systemisch absorbiert werden und damit der Gastrointestinaltrakt umgangen wird. Dadurch werden Arzneimittelinteraktionen im Gastrointestinaltrakt vermieden und gleichzeitig tritt eine Unabhängigkeit von der Nahrungsaufnahme ein. Dies sind relevante Vorteile für HIV-Patienten und wird auch durch die „*EU Unmet Needs Study*“ belegt. Hier gaben 100 % der Patienten mit gastrointestinalen Beschwerden an, dass eine entsprechende langwirksame Alternativtherapie zur täglichen oralen Tabletteneinnahme helfen könnte.

Ein ähnliches Bild zeigte sich bei Patienten, die an Malabsorption leiden. Auch hier erwarten 100 % der Patienten, dass ein entsprechendes alternatives nicht-orales Therapieregime unterstützen kann.

Auch die folgenden Aspekte würden durch das langwirksame Therapieregime CAB + RPV und der damit einhergehenden Vermeidung der täglichen Tabletteneinnahme nach Aussage der davon betroffenen Patienten adressiert:

- Angst, dass die tägliche orale ART-Einnahme zur ungewollten Offenlegung des HIV-Status führt (87,6 %)
- Suboptimale Adhärenz (80 %)
- Psychisches Wohlbefinden in Zusammenhang mit der täglichen Tabletteneinnahme (79 %)

Wie in diesem Abschnitt ersichtlich wurde, entspricht das langwirksame und parenteral formulierte Therapieregime aus Cabotegravir und Rilpivirin den von Patienten und Ärzten artikulierten Präferenzen und Erwartungen und dies wurde in den Zulassungsstudien bereits bestätigt. In Verbindung mit den essentiellen Wirksamkeits- und Verträglichkeitsmerkmalen im Vergleich zur zVT kann das langwirksame Therapieregime CAB + RPV diesen medizinischen Bedarf besser decken, als es mit der bisherigen oralen ART möglich ist.

Die in den Studien ATLAS bzw. FLAIR nach 48 Wochen Behandlungsdauer mit 86 % bzw. 91 % einheitlich sehr hohe Patientenpräferenz für die monatliche Injektion von CAB + RPV gegenüber der oralen ART (in der Studie FLAIR wurde nach 96 Wochen keine erneute Präferenz erhoben, da die Erfahrung aus der Zeit der Einnahme oraler ART für die Patienten bereits zu lange zurücklag) bestätigt, dass die Patienten die Vorteile der neuen Applikationsform des Therapieregimes CAB + RPV sehr hoch einstufen. **Insofern beinhaltet das neuartige Therapieregime CAB + RPV patientenrelevante Vorteile für die gesamte Zielpopulation, die sich verstärkt bei längerer Behandlungsdauer im Versorgungsalltag manifestieren werden.**

Daraus ergibt sich insgesamt für das zu bewertende Arzneimittel Cabotegravir (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV Q2M) ein Zusatznutzen, welcher sich jedoch allein auf Basis des vorgelegten indirekten Vergleichs nicht quantifizieren lässt.

Für die **Teilpopulation der vorbehandelten Patienten ohne Umstellungsindikation** liegt daher ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vor.

Für die **Teilpopulation der vorbehandelten Patienten mit Umstellungsindikation liegen keine direkt oder indirekt vergleichenden Daten vor. Die dargelegten grundsätzlichen Vorteile des neuartigen Arzneimittels Cabotegravir (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV Q2M) finden jedoch auch für diese Patientenpopulation Anwendung. Daher liegt für Cabotegravir (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV Q2M) für diese Teilpopulation ebenfalls ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor.**

Somit ist in der Gesamtschau für alle vorbehandelten erwachsenen Patienten **ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Cabotegravir im Rahmen des neuartigen Therapieregimes CAB + RPV Q2M im Vergleich zur zVT gegeben**.

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 4-251: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Teilpopulation der vorbehandelten erwachsenen Patienten ohne Umstellungsindikation	Anhaltspunkt für nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Teilpopulation der vorbehandelten erwachsenen Patienten mit Umstellungsindikation	Anhaltspunkt für 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.

Es liegt keine direkt vergleichende RCT-Evidenz für den Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels Cabotegravir (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV Q2M) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie CAR vor. Aufgrund zweier RCT ist es jedoch möglich, einen indirekten Vergleich durchzuführen. Daher werden dessen Ergebnisse zur Ableitung eines Zusatznutzens in diesem Dossier dargestellt.

Ein indirekter Vergleich über CAB + RPV Q1M als Brückenkomparator ist eine geeignete Methode, um den erforderlichen Vergleich zwischen CAB + RPV Q2M und CAR methodisch valide durchzuführen. Beide in den indirekten Vergleich eingeschlossenen RCT sind vergleichbar bzgl. Studiendesign und Methodik, wodurch deren Eignung für den indirekten Vergleich gegeben ist. Weitere Studien, als die ViiV Healthcare bekannten, bei denen der pharmazeutische Unternehmer Sponsor war, wurden bei der durchgeführten Literatur- und Registerrecherche nicht identifiziert. Es konnten somit keine weiteren Studien in den indirekten Vergleich eingeschlossen werden.

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.

Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien oder weitere Untersuchungen dargestellt.

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, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vorliegen und in diesem Nutzendossier dargestellt werden.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

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

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

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

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)

[17] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[18] Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.
[19] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[20] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

– 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.

Der Endpunkt zum virologischen Ansprechen (Viruslast < 50 Kopien/ml) gilt im vorliegenden Anwendungsgebiet als validierter Surrogatparameter, der von daher unmittelbare Patientenrelevanz besizt. Dies wurde vom G-BA in mehreren Beschlüssen zu früheren Nutzenbewertungen anerkannt. (bspw. (9)).

4.6 Referenzliste

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss G-BA. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2019-B-186. 2020.
2. European Medicines Agency. EPAR Vocabria - Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels 2020.
3. Chevat, C, Viala-Danten, M, Dias-Barbosa, C, et al. Development and psychometric validation of a self-administered questionnaire assessing the acceptance of influenza vaccination: the Vaccinees' Perception of Injection (VAPI) questionnaire. Health Qual Life Outcomes. 2009;7:21.
4. Wong, SS, Wilczynski, NL, Haynes, RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc. 2006;94(4):451-5.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss über eine Änderung Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid vom 16. März 2018. 2018.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss über eine Änderung Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dolutegravir/Rilpivirin vom 6. Dezember 2018. 2018.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss über eine Änderung Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid vom 20. Dezember 2018. 2018.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss über eine Änderung Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Doravirin vom 4. Juli 2019. 2019.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss G-BA. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss über eine Änderung Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dolutegravir/Lamivudin vom 6. Februar 2020. 2020.
10. Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V., Österreichische AIDS-Gesellschaft. 2020. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion, Version 9 vom 03.09.2020.; Abrufbar unter: https://daignet.de/site-content/hiv-leitlinien/leitlinien-1/deutsch-oesterreichische-leitlinien-zur-antiretroviralen-therapie-der-hiv-infektion [Zugriff am: 19.10.2020].
11. European Medicines Agency. 2016. Guideline on the Clinical Development of Medicinal Products for the Treatment of HIV Infection. EMEA/CPMP/EWP/633/02 Rev. 3. 20. April 2016; Abrufbar unter:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/07/WC500209918.pdf [Zugriff am: 18.12.2020].
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen IQWiG. Rilpivirin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: A12-04, Version 1.0 vom 12.04.2012. 2012.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss G-BA. HIV-Resistenztestung vom 5. Juni 2004. 2004.
14. Hoffman C., Rockstroh H. HIV 2020/21. 2020.
15. Ware, J, Jr., Kosinski, M, Keller, SD. A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. Med Care. 1996;34(3):220-33.
16. Holmes, WC, Shea, JA. A new HIV/AIDS-targeted quality of life (HAT-QoL) instrument: development, reliability, and validity. Med Care. 1998;36(2):138-54.
17. Woodcock, A, Bradley, C. Validation of the revised 10-item HIV Treatment Satisfaction Questionnaire status version and new change version. Value Health. 2006;9(5):320-33.
18. Center of Disease Control and Prevention. 2014. Revised Surveillance Case Definition for HIV Infection; Abrufbar unter: https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6303a1.htm?s_cid=rr6303a1_e#Tab [Zugriff am: 05.02.2019].
19. ViiV Healthcare. Zusatzanalysen der Studie FLAIR (201584) - 96 Wochen Analyse 2020.
20. ViiV Healthcare. Zusatzanalysen der Studie ATLAS-2M (207966) - 96 Wochen Analyse 2020.
21. Bucher, HC, Guyatt, GH, Griffith, LE, et al. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol. 1997;50(6):683-91.
22. Wells, GA, Sultan, SA, Chen, L, et al. Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. 2009.
23. Clinicaltrials.gov. 2020. ATLAS-2M: A Phase IIIb, Randomized, Multicenter, Parallel-group, Non-inferiority, Open-label Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Long-acting Cabotegravir Plus Long-acting Rilpivirine Administered Every 8 Weeks or Every 4 Weeks in HIV-1-infected Adults Who Are Virologically Suppressed; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03299049?term=207966&draw=2&rank=1 [Zugriff am: 01.03.2021].
24. EUCTR. 2020. ATLAS-2M. A Phase IIIb, Randomized, Multicenter, Parallel-group, Non-inferiority, Open-label Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Long-acting Cabotegravir Plus Long-acting Rilpivirine Administered Every 8 Weeks or Every 4 Weeks in HIV-1-infected Adults who are Virologically Suppressed Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-002946-62/results [Zugriff am: 01.03.2021].
25. ViiV Healthcare. Studienbericht ATLAS-2M (207966): A Phase IIIb, randomized, multicenter, parallel-group, non-inferiority, open-label study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of long-acting cabotegravir plus long-acting rilpivirine administered every 8 weeks or every 4 weeks in HIV-1-infected adults who are virologically suppressed: study 207966 (ATLAS-2M) week 96/100 CSR. Version vom 23.03.2021. 2021.

26. Overton, ET, Richmond, G, Rizzardini, G, et al. Long-acting cabotegravir and rilpivirine dosed every 2 months in adults with HIV-1 infection (ATLAS-2M), 48-week results: a randomised, multicentre, open-label, phase 3b, non-inferiority study. Lancet. 2020.
27. ViiV Healthcare. Integrated Summary of Efficacy and Safety. Appendix 14.1: SQM for AESI identification. 2018.
28. Clinicaltrials.gov. 2020. FLAIR: A Phase III, Randomized, Multicenter, Parallel-group, Open-Label Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Long-Acting Intramuscular Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of Virologic Suppression Following Switch From an Integrase Inhibitor Single Tablet Regimen in HIV-1 Infected Antiretroviral Therapy Naive Adult Participants; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02938520?term=201584+FLAIR&draw=2&rank=1 [Zugriff am: 01.03.2021].
29. EUCTR. 2019. FLAIR. A Phase III, Randomized, Multicenter, Parallel-group, Open-Label Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Long-Acting Intramuscular Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of Virologic Suppression Following Switch from an Integrase Inhibitor Single Tablet Regimen in HIV-1 Infected Antiretroviral Therapy Naive Adult Participants Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-001646-25/results [Zugriff am: 01.03.2021].
30. Clinicaltrials.gov. 2020. ATLAS: A Phase III, Randomized, Multicenter, Parallel-group, Non-inferiority, Open-label Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Switching to Long-acting Cabotegravir Plus Long-acting Rilpivirine From Current INI-NNRTI-, or PI-based Antiretroviral Regimen in HIV-1-infected Adults Who Are Virologically Abrufbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02951052?term=201585+ATLAS&draw=2&rank=1 [Zugriff am: 01.03.2021].
31. EUCTR. 2019. ATLAS. A Phase III, randomized, multicenter, parallel-group, non-inferiority, open-label study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of switching to long-acting cabotegravir plus long acting rilpivirine from current INI- NNRTI-, or PI-based antiretroviral regimen in HIV-1-infected adults who are virologically suppressed Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-001647-39/results [Zugriff am: 01.03.2021].
32. ViiV Healthcare. Studienbericht FLAIR (201584): A Phase III, randomized, multicenter, parallel-group, open-label study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of long-acting intramuscular cabotegravir and rilpivirine for maintenance of virologic suppression following switch from an integrase inhibitor single tablet regimen in HIV-1 infected antiretroviral therapy naive adult participants. week 96/100 results - secondary endpoint. Version vom 22.04.2020. 2020.
33. Orkin, C, Arasteh, K, Górgolas Hernández-Mora, M, et al. Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine after Oral Induction for HIV-1 Infection. N Engl J Med. 2020;382(12):1124-35.
34. Orkin, C, Oka, S, Philibert, P, et al. Long-acting cabotegravir + rilpivirine for HIV treatment: FLAIR week 96 results. HIV medicine. 2020;21(SUPPL 4):14.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

Datenbankname	MEDLINE
Suchoberfläche	ProQuest Dialog
Datum der Suche	01.03.2021
Zeitsegment	keine zeitliche Einschränkung
Suchfilter	Filter RCT nach: Wong SS et al. 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: 451-5. Table 1: „Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity“. Angepasst an die Kommandosprache von ProQuest.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	cabotegravir*	190
S2	GSK1265744* OR "GSK 1265744*" OR "GSK-1265744*" OR GSK744 OR "GSK-744" OR "GSK 744"	49
S3	RN(1051375-10-0) OR "1051375-10-0"	0
S4	vocabria	0
S5	S1 OR S2 OR S3 OR S4	203
S6	rilpivirin*	847
S7	MESH.EXACT.EXPLODE("Rilpivirine")	384
S8	TMC278 OR "TMC 278" OR "TMC-278" OR R278474 OR "R278474" OR "R-278474"	75
S9	RN(500287-72-9) OR"500287-72-9"	0
S10	rekambys	0
S11	S6 OR S7 OR S8 OR S9 OR S10	854
S12	S5 AND S11	89
S13	DTYPE("randomized controlled trial")	525052
S14	randomised OR randomized	977387
S15	placebo	251098
S16	S13 OR S14 OR S15	1049238
S17	MESH.EXACT.EXPLODE("Animals") NOT MESH.EXACT.EXPLODE("HUMANS")	4793549
S18	S16 NOT S17	1005033
S19	S12 AND S18	37

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	ProQuest Dialog
Datum der Suche	01.03.2021
Zeitsegment	keine zeitliche Einschränkung
Suchfilter	Filter RCT nach: Wong SS et al. 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: 451-5. Table 1: „Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity“. Angepasst an die Kommandosprache von ProQuest.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
S20	cabotegravir*	435
S21	EMB.EXACT.EXPLODE("cabotegravir")	411
S22	GSK1265744* OR "GSK 1265744*" OR "GSK-1265744*" OR GSK744 OR "GSK-744" OR "GSK 744"	106
S23	RN(1051375-10-0) OR "1051375-10-0"	380
S24	vocabria	1
S25	S20 OR S21 OR S22 OR S23 OR S24	476
S26	rilpivirin*	2923
S27	EMB.EXACT.EXPLODE("rilpivirine")	2501
S28	TMC278 OR "TMC278" OR "TMC-278" OR R278474 OR "R278474" OR "R-278474"	300
S29	RN(500287-72-9) OR "500287-72-9"	2194
S30	rekambys	1
S31	S26 OR S27 OR S28 OR S29 OR S30	2925
S32	S25 AND S31	239
S33	EMB.EXACT.EXPLODE("dolutegravir plus rilpivirine")	116
S34	S32 OR S33	346
S35	pub(random*) OR ab(random*) OR ti(random*)	1648878
S36	pub(double NEAR/1blind*) OR ab(doubleNEAR/1 blind*) OR ti(double NEAR/1 blind*)	223570
S37	placebo*	483167
S38	EMB.EXACT.EXPLODE("placebo")	402397
S39	S35 OR S36 OR S37 OR S38	1923374
S40	S34 AND S39	74
S41	S19 OR S40	111
S42	S19 OR S40	98[a]

[a] Dublikate zwischen MEDLINE und EMBASE werden in diesem Schritt entfernt

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials
Suchoberfläche	Cochrane Library
Datum der Suche	01.03.2021
Zeitsegment	keine zeitliche Einschränkung
Suchfilter	keine Suchfilter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	(cabotegravir)	70
#2	("GSK-1265744" OR GSK1265744 OR GSK744 OR "GSK- 744")	33
#3	("1051375-10-0")	5
#4	(vocabria)	0
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	86
#6	(rilpivirin*)	305
#7	(TMC278 OR "TMC-278" OR R278474 OR "R-278474")	50
#8	MeSH descriptor: [Rilpivirine] explode all trees	108
#9	("500287-72-9")	11
#10	(rekambys)	0
#11	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	308
#12	#5 AND #11	44

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Datenbankname	MEDLINE
Suchoberfläche	ProQuest Dialog
Datum der Suche	01.03.2021
Zeitsegment	keine zeitliche Einschränkung
Suchfilter	Filter RCT nach: Wong SS et al. 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: 451-5. Table 1: „Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity“. Angepasst an die Kommandosprache von ProQuest.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	cabotegravir*	190
S2	GSK1265744* OR "GSK 1265744*" OR "GSK-1265744*" OR GSK744 OR "GSK-744" OR "GSK 744"	49
S3	RN(1051375-10-0) OR "1051375-10-0"	0
S4	vocabria	0
S5	S1 OR S2 OR S3 OR S4	203
S6	rilpivirin*	847
S7	MESH.EXACT.EXPLODE("Rilpivirine")	384
S8	TMC278 OR "TMC 278" OR "TMC-278" OR R278474 OR "R278474" OR "R-278474"	75
S9	RN(500287-72-9) OR"500287-72-9"	0
S10	rekambys	0
S11	S6 OR S7 OR S8 OR S9 OR S10	854
S12	S5 AND S11	89
S13	DTYPE("randomized controlled trial")	525052
S14	randomised OR randomized	977387
S15	placebo	251098
S16	S13 OR S14 OR S15	1049238
S17	MESH.EXACT.EXPLODE("Animals") NOT MESH.EXACT.EXPLODE("HUMANS")	4793549
S18	S16 NOT S17	1005033
S19	S12 AND S18	37

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	ProQuest Dialog
Datum der Suche	01.03.2021
Zeitsegment	keine zeitliche Einschränkung
Suchfilter	Filter RCT nach: Wong SS et al. 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: 451-5. Table 1: „Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity“. Angepasst an die Kommandosprache von ProQuest.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
S20	cabotegravir*	435
S21	EMB.EXACT.EXPLODE("cabotegravir")	411
S22	GSK1265744* OR "GSK 1265744*" OR "GSK-1265744*" OR GSK744 OR "GSK-744" OR "GSK 744"	106
S23	RN(1051375-10-0) OR "1051375-10-0"	380
S24	vocabria	1
S25	S20 OR S21 OR S22 OR S23 OR S24	476
S26	rilpivirin*	2923
S27	EMB.EXACT.EXPLODE("rilpivirine")	2501
S28	TMC278 OR "TMC278" OR "TMC-278" OR R278474 OR "R278474" OR "R-278474"	300
S29	RN(500287-72-9) OR "500287-72-9"	2194
S30	rekambys	1
S31	S26 OR S27 OR S28 OR S29 OR S30	2925
S32	S25 AND S31	239
S33	EMB.EXACT.EXPLODE("dolutegravir plus rilpivirine")	116
S34	S32 OR S33	346
S35	pub(random*) OR ab(random*) OR ti(random*)	1648878
S36	pub(double NEAR/1blind*) OR ab(doubleNEAR/1 blind*) OR ti(double NEAR/1 blind*)	223570
S37	placebo*	483167
S38	EMB.EXACT.EXPLODE("placebo")	402397
S39	S35 OR S36 OR S37 OR S38	1923374
S40	S34 AND S39	74
S41	S19 OR S40	111
S42	S19 OR S40	98[a]

[a] Dublikate zwischen MEDLINE und EMBASE werden in diesem Schritt entfernt

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	01.03.2021	
Zeitsegment	keine zeitliche Einschränkung	
Suchfilter	keine Suchfilter verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
#1	(cabotegravir)	70
#2	("GSK-1265744" OR GSK1265744 OR GSK744 OR "GSK- 744")	33
#3	("1051375-10-0")	5
#4	(vocabria)	0
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	86
#6	(rilpivirin*)	305
#7	(TMC278 OR "TMC-278" OR R278474 OR "R-278474")	50
#8	MeSH descriptor: [Rilpivirine] explode all trees	108
#9	("500287-72-9")	11
#10	(rekambys)	0
#11	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	308
#12	#5 AND #11	44

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht relevant.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht relevant.

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

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

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

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

Studienregister	Treffer insgesamt	Anzahl Duplikate	Treffer identifiziert
clinicaltrials.gov	16	0	16
EU Clinical Trials Register	6	0	6
WHO – ICTRP-Portal	54	25	29

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	01.03.2021
Suchstrategie	(cabotegravir OR CAB OR "GSK-1265744" OR GSK1265744 OR GSK744 OR "GSK- 744") AND (rilpivirine OR TMC278 OR "TMC-278" OR R278474 OR "R-278474")
Treffer	16

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	01.03.2021
Suchstrategie	(cabotegravir OR "GSK-1265744" OR GSK1265744 OR GSK744 OR "GSK-744") AND (rilpivirine OR TMC278 OR "TMC-278" OR R278474 OR "R-278474")
Treffer	6

Studienregister	WHO – ICTRP-Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	01.03.2021
Suchstrategie	Suche 1: cabotegravir AND rilpivirine Suche 2: carla Suche 3: GSK744 AND TMC278 Suche 4: GSK1265744 AND TMC278 Suche 5: GSK1265744 AND R278474
Treffer	insgesamt: 54 davon Duplikate: 25 Unikate: 29

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Studienregister	Treffer insgesamt	Anzahl Duplikate	Treffer identifiziert
clinicaltrials.gov	16	0	16
EU Clinical Trials Register	6	0	6
WHO – ICTRP-Portal	54	25	29

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	01.03.2021
Suchstrategie	(cabotegravir OR CAB OR "GSK-1265744" OR GSK1265744 OR GSK744 OR "GSK- 744") AND (rilpivirine OR TMC278 OR "TMC-278" OR R278474 OR "R-278474")
Treffer	16

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	01.03.2021
Suchstrategie	(cabotegravir OR "GSK-1265744" OR GSK1265744 OR GSK744 OR "GSK-744") AND (rilpivirine OR TMC278 OR "TMC-278" OR R278474 OR "R-278474")
Treffer	6

Studienregister	WHO – ICTRP-Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	01.03.2021
Suchstrategie	Suche 1: cabotegravir AND rilpivirine Suche 2: carla Suche 3: GSK744 AND TMC278 Suche 4: GSK1265744 AND TMC278 Suche 5: GSK1265744 AND R278474
Treffer	insgesamt: 54 davon Duplikate: 25 Unikate: 29

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht relevant.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht relevant.

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

1.	Orkin, C, Arasteh, K, Górgolas Hernández-Mora, M, Pokrovsky, V, Overton, ET, Girard, P-M, et al. Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine after Oral Induction for HIV-1 Infection. The New England journal of medicine. 2020;382(12):1124-35.	A3
2.	Swindells, S, Andrade-Villanueva, J-F, Richmond, GJ, Rizzardini, G, Baumgarten, A, Masiá, M, et al. Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of HIV-1 Suppression. The New England journal of medicine. 2020;382(12):1112-23.	A3
3.	Thornhill, J, Orkin, C. Long-acting injectable HIV therapies: the next frontier. Current opinion in infectious diseases. 2021;34(1):8-15.	A6
4.	Orkin, C, Oka, S, Philibert, P, Brinson, C, Bassa, AC, Gusev, D, et al. Long-acting cabotegravir + rilpivirine for HIV treatment: FLAIR week 96 results. HIV medicine. 2020;21(SUPPL 4):14.	A3

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Liste für die Suche nach RCT mit CAB + RPV Q2M für den indirekten Vergleich:

1.	Overton, ET, Richmond, GJ, Rizzardini, G, Jaeger, H, Orrell, C, Nagimova, F, et al. Cabotegravir + rilpivirine every 2 months is noninferior to monthly: ATLAS-2M study. Topics in Antiviral Medicine. 2020;28(1):11-2.	A6
2.	Orkin, C, Arasteh, K, Górgolas Hernández-Mora, M, Pokrovsky, V, Overton, ET, Girard, P-M, et al. Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine after Oral Induction for HIV-1 Infection. The New England journal of medicine. 2020;382(12):1124-35.	A3
3.	Swindells, S, Andrade-Villanueva, J-F, Richmond, GJ, Rizzardini, G, Baumgarten, A, Masiá, M, et al. Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of HIV-1 Suppression. The New England journal of medicine. 2020;382(12):1112-23.	A3
4.	Thornhill, J, Orkin, C. Long-acting injectable HIV therapies: the next frontier. Current opinion in infectious diseases. 2021;34(1):8-15.	A6
5.	Quercia, RP, Overton, ET, Benn, PD, Wang, Y, Hudson, KJ, Chounta, V, et al. ATLAS-2M subanalysis based on prior injection exposure: Efficacy, ISRs, and preference of cabotegravir + rilpivirine every 2 months. HIV medicine. 2020;21(SUPPL 4):26-7.	A6

Liste für die Suche nach RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (CAR) für den indirekten Vergleich:

1.	Murray, M, Antela, A, Mills, A, Chounta, V, Huang, J, Jaeger, H, et al. Patient views on long acting HIV treatment: Cabotegravir + rilpivirine as maintenance therapy (ATLAS 48 week results). Journal of the International AIDS Society. 2019;22.	A6
2.	Orkin, C, Arasteh, K, Hernández-Mora, MG, Pokrovsky, V, Overton, ET, Girard, PM, et al. Long-active cabotegravir + rilpivirine for HIV maintenance: FLAIR week-48 results. HIV Medicine. 2019;20:6-7.	A6
3.	Patel, P, Ford, SL, Crauwels, H, Han, K, Rossenu, S, Neyens, M, et al. Pharmacokinetics of cabotegravir (CAB) and rilpivirine (RPV) long-acting (LA) injectables in hiv-infected individuals through 48 weeks in the flair and atlas phase 3 studies. Open Forum Infectious Diseases. 2019;6:S865-S6.	A6
4.	Quercia, R, Orkin, C, D'Amico, R, Mrus, J, Wu, S, Cutrell, A, et al. Outcomes for women in phase 3 trials of long-acting cabotegravir+rilpivirine: Pooled ATLAS and FLAIR week 48 results. HIV Medicine. 2019;20:3.	A6
5.	Teichner, P, Cutrell, A, D'Amico, R, Dorey, D, Griffith, S, Harrington, CM, et al. Patient adherence to long-acting injectable Cabotegravir + Rilpivirine through 48 weeks of maintenance therapy in the phase 3 ATLAS and FLAIR studies. Open Forum Infectious Diseases. 2019;6:S20.	A6
6.	Rizzardini, G, Overton, ET, Orkin, C, Swindells, S, Arasteh, K, Górgolas Hernández-Mora, M, et al. Long-Acting Injectable Cabotegravir + Rilpivirine for HIV Maintenance Therapy: Week 48 Pooled Analysis of Phase 3 ATLAS and FLAIR Trials. Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999). 2020;85(4):498-506.	A6
7.	Swindells, S, Andrade-Villanueva, JF, Richmond, GJ, Rizzardini, G, Baumgarten, A, et al. Long-acting cabotegravir + rilpivirine as maintenance therapy: ATLAS week-48 results. HIV Medicine. 2019;20:20-1.	A6
8.	Thornhill, J, Orkin, C. Long-acting injectable HIV therapies: the next frontier. Current opinion in infectious diseases. 2021;34(1):8-15.	A6

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht relevant.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht relevant.

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

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

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

1.	Euctr. 2014. A Phase IIb Study Evaluating a Long-Acting Intramuscular Regimen of GSK1265744 plus TMC278 For The Maintenance of Virologic Suppression Following an Induction of Virologic Suppression on an Oral re; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000783-29	A1
2.	Euctr. 2016. A Phase III, Randomized, Multicenter, Parallel-group, Open- Label Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Long-Acting Intramuscular Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance o; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001646-25	A3
3.	Euctr. 2016. A Phase III, randomized, multicenter, parallel-group, noninferiority, open-label study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of switching to long-acting cabotegravir plus longacting ril; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001647-39	A3
4.	Euctr. 2017. A Phase IIIb, Randomized, Multicenter, Parallel-group, Non-inferiority, Open-label Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Long-acting Cabotegravir Plus Long-acting Rilpivirine A; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002946-62	A3
5.	Euctr. 2020. A Phase IIIb, open-label, hybrid type III trial evaluating implementation strategies for long-acting cabotegravir plus long-acting rilpivirine every two months in HIV-1 infected, virologically su; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000424-19	A5
6.	Euctr. 2020. A Phase IIIb, Randomized, Multicenter, Active-controlled, Parallel-group, Non-inferiority, Open-label Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Switching to Long-acting Cabotegravi; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002623-11	A8
7.	Clinicaltrials.gov. Pre-Approval Access to Rilpivirine Long Acting (RPV LA) Injectable Suspension for the Treatment of a Participant With Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Infection, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03847376;	A5
8.	Clinicaltrials.gov. 2011. A Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of GSK1265744 and Rilpivirine and Dolutegravir and Rilpivirine in Healthy Adult Subjects, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01467531;	A1
9.	Clinicaltrials.gov. 2012. Dose Ranging Study of GSK1265744 Plus Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors for Induction of Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) Virologic Suppression Followed by Virologic Suppression Maintenance by GSK1265744 Plus Rilpivirine, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01641809;	A7

10.	Clinicaltrials.gov. 2012. A Study to Investigate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Repeat Dose Administration of Long-Acting GSK1265744 and Long-Acting TMC278 Intramuscular and Subcutaneous Injections in Healthy Adult Subjects, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01593046;	A1
11.	Clinicaltrials.gov. 2014. A Phase IIb Study to Evaluate a Long-Acting Intramuscular Regimen for Maintenance of Virologic Suppression (Following Induction With an Oral Regimen of GSK1265744 and Abacavir/Lamivudine) in Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) Infected, Antiretroviral Therapy-Naive Adult Subjects, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02120352;	A1
12.	Clinicaltrials.gov. 2016. Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Switching to Long-acting Cabotegravir Plus Long-acting Rilpivirine From Current Antiretroviral Regimen in Virologically Suppressed HIV-1-infected Adults, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951052;	A3
13.	Clinicaltrials.gov. 2016. Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Long-acting Intramuscular Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of Virologic Suppression Following Switch From an Integrase Inhibitor in HIV-1 Infected Therapy Naive Participants, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02938520;	A3
14.	Clinicaltrials.gov. 2016. A Study to Evaluate the Effect of High Fat Meal on Cabotegravir, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02799264;	A5
15.	Clinicaltrials.gov. 2017. Efficacy, Safety and Tolerability Study of Long-acting Cabotegravir Plus Long-acting Rilpivirine (CAB LA + RPV LA) in Human-immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) Infected Adults, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03299049;	A3
16.	Clinicaltrials.gov. 2018. Phase 2b, Open-label, Multicenter, Rollover Study to Assess Antiviral Activity and Safety of Long-acting Cabotegravir (CAB LA) Plus Long-acting Rilpivirine (RPV LA), Administered Every 2 Months (Q2M), in Human Immunodeficiency Virus (HIV)- Positive Subjects From the LATTE Study, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03639311;	A5
17.	Clinicaltrials.gov. 2019. Study to Identify and Determine Best Implementation Practices for Injectable Cabotegravir+Rilpivirine in the United States (US), https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04001803;	A5
18.	Clinicaltrials.gov. 2019. More Options for Children and Adolescents (MOCHA): Oral and Long-Acting Injectable Cabotegravir and Rilpivirine in HIV-Infected Children and Adolescents, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03497676;	A1
19.	Clinicaltrials.gov. 2019. The LATITUDE Study: Long-Acting Therapy to Improve Treatment SUccess in Daily LifE, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03635788;	A8
20.	Clinicaltrials.gov. 2020. Pharmacokinetic Study of Cabotegravir and Rilpivirine Long-acting Intramuscular Injections in Healthy Adult Participants, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04371380;	A1
21.	Clinicaltrials.gov. 2020. A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Cabotegravir (CAB) Long Acting (LA) Plus (+) Rilpivirine (RPV) LA Versus BIKTARVY® (BIK) in Participants With Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Who Are Virologically Suppressed, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04542070;	A8
22.	Clinicaltrials.gov. 2020. A Study Evaluating Implementation Strategies for Cabotegravir (CAB)+ Rilpivirine (RPV) Long-acting (LA) Injectables for Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Treatment in European Countries, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04399551;	A5
23.	Ictrp. 2008. Comparative study of audiometrics tests on metallurgical workers exposed to noise only as well as noise associated to the chemical products handling.; Abrufbar unter: https://anzctr.org.au/ACTRN12608000051347.aspx	A1
24.	Ictrp. 2008. Respiratory physiotherapy effect in very low birth weight newborn infants.; Abrufbar unter: https://anzctr.org.au/ACTRN12608000564358.aspx	A1

25.	Ictrp. 2015. A Phase IIb Study Evaluating a Long-Acting Intramuscular Regimen of GSK1265744 Plus TMC278 For The Maintenance of Virologic Suppression Following an Induction of Virologic Suppression on an Oral Regimen of GSK1265744 Plus Abacavir/Lamivudine in HIV-1 Infected, Antiretroviral Therapy-Naive Adult Subjects; Abrufbar unter: http://www.drks.de/DRKS00007284	A2
26.	Ictrp. 2014. 200056 is a study testing the ability of two investigational drugs called GSK744 and TMC278, as either tablets or injections, to keep your HIV virus after initially getting HIV virus low using GSK744 tablets plus Epzicom / Kivexa; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000783-29	A1
27.	Ictrp. 2014. 200056 is a study testing the ability of two investigational drugs called GSK744 and TMC278, as either tablets or injections, to keep your HIV virus after initially getting HIV virus low using GSK744 tablets plus Epzicom / Kivexa; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000783-29	A1
28.	Ictrp. 2016. 201584 or “FLAIR” is a study to compare two drugs (called Cabotegravir and Rilpivirine, as oral tablets followed by long-acting injections) to a single tablet regimen containing 3 HIV drugs (called Triumeq); Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001646-25	A3
29.	Ictrp. 2016. A Phase III study to compare two drugs (called Cabotegravir and Rilpivirine, as oral tablets followed by long-acting injections) to current HIV regimens containing three drugs; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001647-39	A3
30.	Ictrp. 2017. 207966 or "ATLAS-2M" is a study to compare two drugs called Cabotegravir and Rilpivirine when given as long acting injections either every 8 weeks or every 4 weeks in adults with HIV.; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002946-62	A3
31.	Ictrp. 2020. A study evaluating implementation strategies for cabotegravir + rilpivirine long-acting injectables for HIV-1 treatment in European countries.; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000424-19	A5
32.	Ictrp. 2020. A study evaluating implementation strategies for cabotegravir + rilpivirine long-acting injectables for HIV-1 treatment in European countries.; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000424-19	A5
33.	Ictrp. 2020. CARLA vs. Biktarvy in treatment-experienced, suppressed participants; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002623-11	A8
34.	Ictrp. 2020. CARLA vs. Biktarvy in treatment-experienced, suppressed participants; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002623-11	A8
35.	Ictrp. 2020. CARLA vs. Biktarvy in treatment-experienced, suppressed participants; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002623-11	A8
36.	Ictrp. 2005. Olanzapine (ZYPREXA) versus Haloperidol (Novo-Peridol) for the relief of Nausea and Vomiting (N&V) in patients with advanced cancer; Abrufbar unter: http://isrctn.com/ISRCTN58624349	A1
37.	Ictrp. 2012. A Study to Investigate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Repeat Dose Administration of Long-Acting GSK1265744 and Long-Acting TMC278 Intramuscular and Subcutaneous Injections in Healthy Adult Subjects; Abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01593046	A1

38.	Ictrp. 2015. Modulation of STAT3 Signaling With Siltuximab in Type 1 Diabetes; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02641522	A1
39.	Ictrp. 2016. Comparison of Cervical Cancer Screening Tests in HIV-infected Women in Lusaka, Zambia; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02688816	A1
40.	Ictrp. 2016. Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Long-acting Intramuscular Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of Virologic Suppression Following Switch From an Integrase Inhibitor in HIV-1 Infected Therapy Naive Participants; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02938520	A3
41.	Ictrp. 2016. Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Switching to Long-acting Cabotegravir Plus Long-acting Rilpivirine From Current Antiretroviral Regimen in Virologically Suppressed HIV-1-infected Adults; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02951052	A3
42.	Ictrp. 2017. Efficacy, Safety and Tolerability Study of Long-acting Cabotegravir Plus Long-acting Rilpivirine (CAB LA + RPV LA) in Human-immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) Infected Adults; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03299049	A3
43.	Ictrp. 2018. More Options for Children and Adolescents (MOCHA): Oral and Long-Acting Injectable Cabotegravir and Rilpivirine in HIV-Infected Children and Adolescents; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03497676	A1
44.	Ictrp. 2018. Targeting Beta Cell Dysfunction With Liraglutide or Golimumab in Longstanding T1D; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03632759	A1
45.	Ictrp. 2018. Phase 2b, Open-label, Multicenter, Rollover Study to Assess Antiviral Activity and Safety of Long-acting Cabotegravir (CAB LA) Plus Long-acting Rilpivirine (RPV LA), Administered Every 2 Months (Q2M), in Human Immunodeficiency Virus (HIV)- Positive Subjects From the LATTE Study; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03639311	A5
46.	Ictrp. 2019. Study to Identify and Determine Best Implementation Practices for Injectable Cabotegravir+Rilpivirine in the United States (US); Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04001803	A5
47.	Ictrp. 2019. Early Markers of Disease and Response to Therapy; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04118153	A1
48.	Ictrp. 2020. Pharmacokinetic Study of Cabotegravir and Rilpivirine Long-acting Intramuscular Injections in Healthy Adult Participants; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04371380	A1
49.	Ictrp. 2020. A Study Evaluating Implementation Strategies for Cabotegravir (CAB)+ Rilpivirine (RPV) Long-acting (LA) Injectables for Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Treatment in European Countries; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04399551	A5
50.	Ictrp. 2020. A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Cabotegravir (CAB) Long Acting (LA) Plus (+) Rilpivirine (RPV) LA Versus BIKTARVY® (BIK) in Participants With Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Who Are Virologically Suppressed; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04542070	A8
51.	Ictrp. 2020. Intrapulmonal nintedanib distribution in fibrotic interstitial lung disease patients: drug concentrations in lung explantates; Abrufbar unter: https://trialregister.nl/trial/8912	A1

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Liste für die Suche nach RCT mit CAB + RPV Q2M für den indirekten Vergleich:

1.	Euctr. 2014. A Phase IIb Study Evaluating a Long-Acting Intramuscular Regimen of GSK1265744 plus TMC278 For The Maintenance of Virologic Suppression Following an Induction of Virologic Suppression on an Oral re; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000783-29	A1
2.	Euctr. 2016. A Phase III, Randomized, Multicenter, Parallel-group, Open- Label Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Long-Acting Intramuscular Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance o; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001646-25	A3
3.	Euctr. 2016. A Phase III, randomized, multicenter, parallel-group, noninferiority, open-label study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of switching to long-acting cabotegravir plus longacting ril; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001647-39	A3
4.	Euctr. 2020. A Phase IIIb, open-label, hybrid type III trial evaluating implementation strategies for long-acting cabotegravir plus long-acting rilpivirine every two months in HIV-1 infected, virologically su; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000424-19	A5
5.	Euctr. 2020. A Phase IIIb, Randomized, Multicenter, Active-controlled, Parallel-group, Non-inferiority, Open-label Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Switching to Long-acting Cabotegravi; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002623-11	A8
6.	Clinicaltrials.gov. Pre-Approval Access to Rilpivirine Long Acting (RPV LA) Injectable Suspension for the Treatment of a Participant With Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Infection, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03847376;	A5
7.	Clinicaltrials.gov. 2011. A Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of GSK1265744 and Rilpivirine and Dolutegravir and Rilpivirine in Healthy Adult Subjects, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01467531;	A1
8.	Clinicaltrials.gov. 2012. Dose Ranging Study of GSK1265744 Plus Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors for Induction of Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) Virologic Suppression Followed by Virologic Suppression Maintenance by GSK1265744 Plus Rilpivirine, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01641809;	A7
9.	Clinicaltrials.gov. 2012. A Study to Investigate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Repeat Dose Administration of Long-Acting GSK1265744 and Long-Acting TMC278 Intramuscular and Subcutaneous Injections in Healthy Adult Subjects, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01593046;	A1
10.	Clinicaltrials.gov. 2014. A Phase IIb Study to Evaluate a Long-Acting Intramuscular Regimen for Maintenance of Virologic Suppression (Following Induction With an Oral Regimen of GSK1265744 and Abacavir/Lamivudine) in Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) Infected, Antiretroviral Therapy-Naive Adult Subjects, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02120352;	A1
11.	Clinicaltrials.gov. 2016. Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Switching to Long-acting Cabotegravir Plus Long-acting Rilpivirine From Current Antiretroviral Regimen in Virologically Suppressed HIV-1-infected Adults, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951052;	A3
12.	Clinicaltrials.gov. 2016. Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Long-acting Intramuscular Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of Virologic Suppression Following Switch From an Integrase Inhibitor in HIV-1	A3

	Infected Therapy Naive Participants, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02938520;	
13.	Clinicaltrials.gov. 2016. A Study to Evaluate the Effect of High Fat Meal on Cabotegravir, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02799264;	A5
14.	Clinicaltrials.gov. 2018. Phase 2b, Open-label, Multicenter, Rollover Study to Assess Antiviral Activity and Safety of Long-acting Cabotegravir (CAB LA) Plus Long-acting Rilpivirine (RPV LA), Administered Every 2 Months (Q2M), in Human Immunodeficiency Virus (HIV)- Positive Subjects From the LATTE Study, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03639311;	A5
15.	Clinicaltrials.gov. 2019. Study to Identify and Determine Best Implementation Practices for Injectable Cabotegravir+Rilpivirine in the United States (US), https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04001803;	A5
16.	Clinicaltrials.gov. 2019. More Options for Children and Adolescents (MOCHA): Oral and Long-Acting Injectable Cabotegravir and Rilpivirine in HIV-Infected Children and Adolescents, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03497676;	A1
17.	Clinicaltrials.gov. 2019. The LATITUDE Study: Long-Acting Therapy to Improve Treatment SUccess in Daily LifE, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03635788;	A8
18.	Clinicaltrials.gov. 2020. Pharmacokinetic Study of Cabotegravir and Rilpivirine Long-acting Intramuscular Injections in Healthy Adult Participants, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04371380;	A1
19.	Clinicaltrials.gov. 2020. A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Cabotegravir (CAB) Long Acting (LA) Plus (+) Rilpivirine (RPV) LA Versus BIKTARVY® (BIK) in Participants With Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Who Are Virologically Suppressed, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04542070;	A8
20.	Clinicaltrials.gov. 2020. A Study Evaluating Implementation Strategies for Cabotegravir (CAB)+ Rilpivirine (RPV) Long-acting (LA) Injectables for Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Treatment in European Countries, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04399551;	A5
21.	Ictrp. 2008. Comparative study of audiometrics tests on metallurgical workers exposed to noise only as well as noise associated to the chemical products handling.; Abrufbar unter: https://anzctr.org.au/ACTRN12608000051347.aspx	A1
22.	Ictrp. 2008. Respiratory physiotherapy effect in very low birth weight newborn infants.; Abrufbar unter: https://anzctr.org.au/ACTRN12608000564358.aspx	A1
23.	Ictrp. 2015. A Phase IIb Study Evaluating a Long-Acting Intramuscular Regimen of GSK1265744 Plus TMC278 For The Maintenance of Virologic Suppression Following an Induction of Virologic Suppression on an Oral Regimen of GSK1265744 Plus Abacavir/Lamivudine in HIV-1 Infected, Antiretroviral Therapy-Naive Adult Subjects; Abrufbar unter: http://www.drks.de/DRKS00007284	A2
24.	Ictrp. 2014. 200056 is a study testing the ability of two investigational drugs called GSK744 and TMC278, as either tablets or injections, to keep your HIV virus after initially getting HIV virus low using GSK744 tablets plus Epzicom / Kivexa; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000783-29	A1
25.	Ictrp. 2014. 200056 is a study testing the ability of two investigational drugs called GSK744 and TMC278, as either tablets or injections, to keep your HIV virus after initially getting HIV virus low using GSK744 tablets plus Epzicom / Kivexa; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000783-29	A1
26.	Ictrp. 2016. 201584 or "FLAIR" is a study to compare two drugs (called Cabotegravir and Rilpivirine, as oral tablets followed by long-acting injections) to a single tablet regimen containing 3 HIV drugs (called Triumeq); Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001646-25	A3

27.	Ictrp. 2016. A Phase III study to compare two drugs (called Cabotegravir and Rilpivirine, as oral tablets followed by long-acting injections) to current HIV regimens containing three drugs; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001647-39	A3
28.	Ictrp. 2020. A study evaluating implementation strategies for cabotegravir + rilpivirine long-acting injectables for HIV-1 treatment in European countries.; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000424-19	A5
29.	Ictrp. 2020. A study evaluating implementation strategies for cabotegravir + rilpivirine long-acting injectables for HIV-1 treatment in European countries.; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000424-19	A5
30.	Ictrp. 2020. CARLA vs. Biktarvy in treatment-experienced, suppressed participants; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002623-11	A8
31.	Ictrp. 2020. CARLA vs. Biktarvy in treatment-experienced, suppressed participants; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002623-11	A8
32.	Ictrp. 2020. CARLA vs. Biktarvy in treatment-experienced, suppressed participants; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002623-11	A8
33.	Ictrp. 2005. Olanzapine (ZYPREXA) versus Haloperidol (Novo-Peridol) for the relief of Nausea and Vomiting (N&V) in patients with advanced cancer; Abrufbar unter: http://isrctn.com/ISRCTN58624349	A1
34.	Ictrp. 2012. A Study to Investigate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Repeat Dose Administration of Long-Acting GSK1265744 and Long-Acting TMC278 Intramuscular and Subcutaneous Injections in Healthy Adult Subjects; Abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01593046	A1
35.	Ictrp. 2015. Modulation of STAT3 Signaling With Siltuximab in Type 1 Diabetes; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02641522	A1
36.	Ictrp. 2016. Comparison of Cervical Cancer Screening Tests in HIV-infected Women in Lusaka, Zambia; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02688816	A1
37.	Ictrp. 2016. Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Long-acting Intramuscular Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of Virologic Suppression Following Switch From an Integrase Inhibitor in HIV-1 Infected Therapy Naive Participants; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02938520	A3
38.	Ictrp. 2016. Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Switching to Long-acting Cabotegravir Plus Long-acting Rilpivirine From Current Antiretroviral Regimen in Virologically Suppressed HIV-1-infected Adults; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02951052	A3
39.	Ictrp. 2018. More Options for Children and Adolescents (MOCHA): Oral and Long-Acting Injectable Cabotegravir and Rilpivirine in HIV-Infected Children and Adolescents; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03497676	A1
40.	Ictrp. 2018. Targeting Beta Cell Dysfunction With Liraglutide or Golimumab in Longstanding T1D; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03632759	A1
41.	Ictrp. 2018. Phase 2b, Open-label, Multicenter, Rollover Study to Assess Antiviral Activity and Safety of Long-acting Cabotegravir (CAB LA) Plus Long-acting Rilpivirine (RPV LA), Administered Every 2 Months (Q2M), in Human Immunodeficiency Virus (HIV)- Positive Subjects From the LATTE Study; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03639311	A5

42.	Ictrp. 2019. Study to Identify and Determine Best Implementation Practices for Injectable Cabotegravir+Rilpivirine in the United States (US); Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04001803	A5
43.	Ictrp. 2019. Early Markers of Disease and Response to Therapy; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04118153	A1
44.	Ictrp. 2020. Pharmacokinetic Study of Cabotegravir and Rilpivirine Long-acting Intramuscular Injections in Healthy Adult Participants; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04371380	A1
45.	Ictrp. 2020. A Study Evaluating Implementation Strategies for Cabotegravir (CAB)+ Rilpivirine (RPV) Long-acting (LA) Injectables for Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Treatment in European Countries; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04399551	A5
46.	Ictrp. 2020. A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Cabotegravir (CAB) Long Acting (LA) Plus (+) Rilpivirine (RPV) LA Versus BIKTARVY® (BIK) in Participants With Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Who Are Virologically Suppressed; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04542070	A8
47.	Ictrp. 2020. Intrapulmonal nintedanib distribution in fibrotic interstitial lung disease patients: drug concentrations in lung explantates; Abrufbar unter: https://trialregister.nl/trial/8912	A1

Liste für die Suche nach RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (CAR) für den indirekten Vergleich:

1.	Euctr. 2014. A Phase IIb Study Evaluating a Long-Acting Intramuscular Regimen of GSK1265744 plus TMC278 For The Maintenance of Virologic Suppression Following an Induction of Virologic Suppression on an Oral re; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000783-29	A1
2.	Euctr. 2017. A Phase IIIb, Randomized, Multicenter, Parallel-group, Non-inferiority, Open-label Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Long-acting Cabotegravir Plus Long-acting Rilpivirine A; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002946-62	A3
3.	Euctr. 2020. A Phase IIIb, open-label, hybrid type III trial evaluating implementation strategies for long-acting cabotegravir plus long-acting rilpivirine every two months in HIV-1 infected, virologically su; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000424-19	A5
4.	Euctr. 2020. A Phase IIIb, Randomized, Multicenter, Active-controlled, Parallel-group, Non-inferiority, Open-label Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Switching to Long-acting Cabotegravi; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002623-11	A8
5.	Clinicaltrials.gov. Pre-Approval Access to Rilpivirine Long Acting (RPV LA) Injectable Suspension for the Treatment of a Participant With Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Infection, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03847376;	A5
6.	Clinicaltrials.gov. 2011. A Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of GSK1265744 and Rilpivirine and Dolutegravir and Rilpivirine in Healthy Adult Subjects, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01467531;	A1
7.	Clinicaltrials.gov. 2012. Dose Ranging Study of GSK1265744 Plus Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors for Induction of Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) Virologic Suppression Followed by Virologic Suppression Maintenance by GSK1265744 Plus Rilpivirine, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01641809;	A7
8.	Clinicaltrials.gov. 2012. A Study to Investigate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Repeat Dose Administration of Long-Acting GSK1265744 and Long-Acting TMC278 Intramuscular and Subcutaneous Injections in Healthy Adult Subjects, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01593046;	A1
9.	Clinicaltrials.gov. 2014. A Phase IIb Study to Evaluate a Long-Acting Intramuscular Regimen for Maintenance of Virologic Suppression (Following Induction With an Oral Regimen of GSK1265744 and Abacavir/Lamivudine) in Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) Infected, Antiretroviral Therapy-Naive Adult Subjects, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02120352;	A1
10.	Clinicaltrials.gov. 2016. A Study to Evaluate the Effect of High Fat Meal on Cabotegravir, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02799264;	A5
11.	Clinicaltrials.gov. 2017. Efficacy, Safety and Tolerability Study of Long-acting Cabotegravir Plus Long-acting Rilpivirine (CAB LA + RPV LA) in Human-immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) Infected Adults, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03299049;	A3
12.	Clinicaltrials.gov. 2018. Phase 2b, Open-label, Multicenter, Rollover Study to Assess Antiviral Activity and Safety of Long-acting Cabotegravir (CAB LA) Plus Long-acting Rilpivirine (RPV LA), Administered Every 2 Months (Q2M), in Human Immunodeficiency Virus (HIV)- Positive Subjects From the LATTE Study, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03639311;	A5
13.	Clinicaltrials.gov. 2019. Study to Identify and Determine Best Implementation Practices for Injectable Cabotegravir+Rilpivirine in the United States (US), https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04001803;	A5

14.	Clinicaltrials.gov. 2019. More Options for Children and Adolescents (MOCHA): Oral and Long-Acting Injectable Cabotegravir and Rilpivirine in HIV-Infected Children and Adolescents, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03497676;	A1
15.	Clinicaltrials.gov. 2019. The LATITUDE Study: Long-Acting Therapy to Improve Treatment SUccess in Daily LifE, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03635788;	A8
16.	Clinicaltrials.gov. 2020. Pharmacokinetic Study of Cabotegravir and Rilpivirine Long-acting Intramuscular Injections in Healthy Adult Participants, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04371380;	A1
17.	Clinicaltrials.gov. 2020. A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Cabotegravir (CAB) Long Acting (LA) Plus (+) Rilpivirine (RPV) LA Versus BIKTARVY® (BIK) in Participants With Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Who Are Virologically Suppressed, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04542070;	A8
18.	Clinicaltrials.gov. 2020. A Study Evaluating Implementation Strategies for Cabotegravir (CAB)+ Rilpivirine (RPV) Long-acting (LA) Injectables for Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Treatment in European Countries, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04399551;	A5
19.	Ictrp. 2008. Comparative study of audiometrics tests on metallurgical workers exposed to noise only as well as noise associated to the chemical products handling.; Abrufbar unter: https://anzctr.org.au/ACTRN12608000051347.aspx	A1
20.	Ictrp. 2008. Respiratory physiotherapy effect in very low birth weight newborn infants.; Abrufbar unter: https://anzctr.org.au/ACTRN12608000564358.aspx	A1
21.	Ictrp. 2015. A Phase IIb Study Evaluating a Long-Acting Intramuscular Regimen of GSK1265744 Plus TMC278 For The Maintenance of Virologic Suppression Following an Induction of Virologic Suppression on an Oral Regimen of GSK1265744 Plus Abacavir/Lamivudine in HIV-1 Infected, Antiretroviral Therapy-Naive Adult Subjects; Abrufbar unter: http://www.drks.de/DRKS00007284	A2
22.	Ictrp. 2014. 200056 is a study testing the ability of two investigational drugs called GSK744 and TMC278, as either tablets or injections, to keep your HIV virus after initially getting HIV virus low using GSK744 tablets plus Epzicom / Kivexa; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000783-29	A1
23.	Ictrp. 2014. 200056 is a study testing the ability of two investigational drugs called GSK744 and TMC278, as either tablets or injections, to keep your HIV virus after initially getting HIV virus low using GSK744 tablets plus Epzicom / Kivexa; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000783-29	A1
24.	Ictrp. 2017. 207966 or "ATLAS-2M" is a study to compare two drugs called Cabotegravir and Rilpivirine when given as long acting injections either every 8 weeks or every 4 weeks in adults with HIV.; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002946-62	A3
25.	Ictrp. 2020. A study evaluating implementation strategies for cabotegravir + rilpivirine long-acting injectables for HIV-1 treatment in European countries.; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000424-19	A5
26.	Ictrp. 2020. A study evaluating implementation strategies for cabotegravir + rilpivirine long-acting injectables for HIV-1 treatment in European countries.; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000424-19	A5
27.	Ictrp. 2020. CARLA vs. Biktarvy in treatment-experienced, suppressed participants; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002623-11	A8
28.	Ictrp. 2020. CARLA vs. Biktarvy in treatment-experienced, suppressed participants; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002623-11	A8

29.	Ictrp. 2020. CARLA vs. Biktarvy in treatment-experienced, suppressed participants; Abrufbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002623-11	A8
30.	Ictrp. 2005. Olanzapine (ZYPREXA) versus Haloperidol (Novo-Peridol) for the relief of Nausea and Vomiting (N&V) in patients with advanced cancer; Abrufbar unter: http://isrctn.com/ISRCTN58624349	A1
31.	Ictrp. 2012. A Study to Investigate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Repeat Dose Administration of Long-Acting GSK1265744 and Long-Acting TMC278 Intramuscular and Subcutaneous Injections in Healthy Adult Subjects; Abrufbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01593046	A1
32.	Ictrp. 2015. Modulation of STAT3 Signaling With Siltuximab in Type 1 Diabetes; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02641522	A1
33.	Ictrp. 2016. Comparison of Cervical Cancer Screening Tests in HIV-infected Women in Lusaka, Zambia; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02688816	A1
34.	Ictrp. 2017. Efficacy, Safety and Tolerability Study of Long-acting Cabotegravir Plus Long-acting Rilpivirine (CAB LA + RPV LA) in Human-immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) Infected Adults; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03299049	A3
35.	Ictrp. 2018. More Options for Children and Adolescents (MOCHA): Oral and Long-Acting Injectable Cabotegravir and Rilpivirine in HIV-Infected Children and Adolescents; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03497676	A1
36.	Ictrp. 2018. Targeting Beta Cell Dysfunction With Liraglutide or Golimumab in Longstanding T1D; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03632759	A1
37.	Ictrp. 2018. Phase 2b, Open-label, Multicenter, Rollover Study to Assess Antiviral Activity and Safety of Long-acting Cabotegravir (CAB LA) Plus Long-acting Rilpivirine (RPV LA), Administered Every 2 Months (Q2M), in Human Immunodeficiency Virus (HIV)- Positive Subjects From the LATTE Study; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03639311	A5
38.	Ictrp. 2019. Study to Identify and Determine Best Implementation Practices for Injectable Cabotegravir+Rilpivirine in the United States (US); Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04001803	A5
39.	Ictrp. 2019. Early Markers of Disease and Response to Therapy; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04118153	A1
40.	Ictrp. 2020. Pharmacokinetic Study of Cabotegravir and Rilpivirine Long-acting Intramuscular Injections in Healthy Adult Participants; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04371380	A1
41.	Ictrp. 2020. A Study Evaluating Implementation Strategies for Cabotegravir (CAB)+ Rilpivirine (RPV) Long-acting (LA) Injectables for Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Treatment in European Countries; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04399551	A5
42.	Ictrp. 2020. A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Cabotegravir (CAB) Long Acting (LA) Plus (+) Rilpivirine (RPV) LA Versus BIKTARVY® (BIK) in Participants With Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Who Are Virologically Suppressed; Abrufbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04542070	A8
43.	Ictrp. 2020. Intrapulmonal nintedanib distribution in fibrotic interstitial lung disease patients: drug concentrations in lung explantates; Abrufbar unter: https://trialregister.nl/trial/8912	A1

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht relevant.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht relevant.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 0 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-252 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 4-252 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-252 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ATLAS-2M

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäres Ziel: Zeigen der Nichtunterlegenheit hinsichtlich der antiretroviralen Aktivität von CAB LA + RPV LA alle zwei Monate im Vergleich zu CAB LA + RPV LA monatlich über 48 Wochen bei HIV-1 infizierten antiretroviral vorbehandelten Patienten.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, offene, aktiv-kontrollierte Nichtunterlegenheitsstudie der Phase III; Randomisierung im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach vorheriger CAB + RPV Exposition. Die Studiendauer beträgt 96 Wochen, anschließend können die Patienten ihre Therapie im Rahmen einer Verlängerungsstudie fortführen.

3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	**Amendment 1** (14.09.2017): Aktualisieren der Fallzahlplanung sowie kleinere redaktionelle Änderungen. **Amendment 2** (03.07.2018): Folgende Änderungen: • Hinzufügen von einer zusätzlichen Zwischenauswertung nach 24 Wochen, zu welcher Zeit die Einreichung bei der Zulassungsbehörde erwartet wird. • Ändern der Präferenz der verschiedenen Interventionen von explorativem in sekundären Endpunkt. • Hinzufügen von kleinen Änderungen und Erläuterungen beim Ausfüllen der Fragebögen zu *Health Outcomes* Endpunkten. • Erweiterung des Ausschlusskriteriums Nr. 28, um z.B. auch Patienten mit Hämophilie oder Willebrand-Syndrom auszuschließen. • Aktualisierung des Ausschlusskriteriums, dass Patienten mit CD4+ Zellzahl < 200 Zellen/µl nicht auszuschließen sind. • Verdeutlichen, dass im Falle von Studienabbrüchen während der Erhaltungs- oder der Verlängerungsphase entsprechende Untersuchungen zu Studienabbruch durchzuführen sind. • Hinweise, wie mit dem Monitoring von Medikationen umzugehen ist, die einen Einfluss auf organische Anionentransporter 1 und 3 haben. • Klarstellung, dass ein 2-Stunden EKG nach Medikationseinnahme an Tag 1 nicht für Patienten mit oraler CAB+RPV Einnahme an Tag 1 durchgeführt werden muss. • Anpassen aktueller Informationen bzgl. der Interaktion von hormonellen Kontrazeptiva und der Studienmedikation. • Kleinere redaktionelle Änderungen. **Amendment 3** (21.05.2020):

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Hinzufügen von Informationen bzgl. COVID-19, damit die Studienweiterführung während der Pandemie gewährleistet ist. **Amendment 4** (05.05.2020): Erweiterung des randomisierten Studiendesigns auf 152 Wochen. Anpassung aller nötigen Textpassagen hierfür.
4	Probanden / Patienten	

4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Patienten sind für die Studienteilnahme geeignet, falls sie: • in der Lage sind, die Protokollvorgaben zu verstehen und mit diesen einverstanden sind • den Langzeit-Charakter der Studie verstehen und die Studie voraussichtlich planmäßig beenden • geeignet erscheinen, an einer klinischen Studie mit Medikation, die sowohl oral als auch intramuskulär injiziert wird • alle nachfolgenden Einschlusskriterien erfüllen und die Ausschlusskriterien nicht zutreffen. **Einschlusskriterien (alle Patienten):** 1) ≥ 18 Jahre zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung (≥ 19, wenn durch lokale Zulassungsbehörden gefordert). 2) Frauen dürfen teilnehmen, falls sie nachweislich nicht schwanger sind bei Randomisierung, falls sie nicht stillen, falls sie nicht gebärfähig sind oder falls sie zwar gebärfähig sind aber hochwirksame Verhütungsmethoden anwenden (mind. 30 Tage vor der ersten Studienmedikation bis mind. 30 Tage nach Einnahme der letzten oralen Studienmedikation und mind. 52 Wochen nach Absetzen von CAB + RPV). 3) Unterzeichnete Einverständniserklärung liegt vor, welche insbesondere das Einhalten der Protokollvorgaben und –Einschränkungen bestätigt. 4) In Frankreich: Patienten müssen entweder Angehöriger oder Leistungsempfänger einer Sozialversicherung sein. **Einschlusskriterien (Patienten, die <u>nicht</u> an ATLAS teilgenommen hatten):** 5) Patienten erhalten aktuell seit mind. 6 Monaten ohne Unterbrechung eine ART (entweder die initiale oder die zweite). Erlaubte ART besteht aus 2 NRTI plus • INI

		• NNRTI oder • PI geboostert bzw. Atazanavir nicht-geboostert (ein Switch innerhalb dieser Klasse aufgrund von Sicherheitsbedenken war erlaubt). 6) Dokumentierter Nachweis von mind. 2 Viruslast-Werten < 50 Kopien/ml im Plasma während der letzten 12 Monate vor Screening: eine davon im Intervall 6-12 Monate und die zweite in den 6 Monaten vor Screening. 7) Viruslast < 50 Kopien/ml bei Screening. **Einschlusskriterien (Patienten, die zuvor an ATLAS teilgenommen hatten):** 8) Mind. 52 Wochen Injektion mit CAB + RPV Q1M bzw. Einnahme der individuellen ART im Rahmen der ATLAS-Studiendurchführung sowie Einhaltung der Protokollvorgaben bis zum Studienbeginn von ATLAS-2M. 9) Viruslast < 50 Kopien/ml bei Screening. **Ausschlusskriterien (Patienten, die <u>nicht</u> an ATLAS teilgenommen hatten):** 1) Während der 6 Monate vor Screening ein Viruslast-Wert ≥ 50 Kopien/ml im Plasma. 2) Während des 6-12 monatigen Intervalls vor Screening ein Viruslast-Wert > 200 Kopien/ml bzw. mind. zwei Werte ≥ 50 Kopien/ml im Plasma. 3) Jedwede Unterbrechung (> 1 Monat)der ART zwischen Beginn der initialen ART und 6 Monate vor Screening, bei der alle ART-Medikationen aufgrund von Verträglichkeits-/Sicherheitsbedenken beendet wurden. 4) Jedweder Wechsel auf eine *second line* Therapie aufgrund von virologischem Versagen. 5) Jedwede Mono- oder Dualtherapie gegen HIV-1 in der Vorgeschichte. 6) Patienten, die aktuell an einer anderen Studie teilnehmen bzw. für die Teilnahme einer solchen vorgesehen sind (außer ATLAS).

		Ausschlusskriterien (Patienten, die zuvor an ATLAS teilgenommen hatten): 7) Während der Teilnahme an ATLAS mind. zwei aufeinanderfolgende Viruslast-Werte ≥ 50 Kopien/ml im Plasma. 8) Während der Teilnahme an ATLAS mind. ein Viruslast-Wert ≥ 200 Kopien/ml im Plasma. 9) Mind. zwei Viruslast-Werte ≥ 50 Kopien/ml im Plasma während der Teilnahme an ATLAS ziehen eine für den Studieneinschluss notwendige Beurteilung durch den studienspezifischen (ATLAS-2M) medizin. Monitor und Virologen nach sich. **Ausschlusskriterien (alle Patienten):** 10) Frauen, die schwanger oder stillend sind oder die dies während der Studiendauer planen zu werden. 11) Jedwede Anzeichen einer aktiven CDC Klasse 3 Erkrankung (außer Kaposi's Sarkom ohne systemischer Therapie oder frühere/aktuelle CDC4+ Zellzahl < 200 Zellen/mm^3). 12) Patienten mit moderater bzw. schwerer Verschlechterung der Leberfunktion. 13) Jedweder bestehender physischer oder mentaler Zustand (inkl. Drogenmissbrauch), welcher nach Einschätzung des Prüfarztes den Patienten an der Einhaltung der Protokollvorgaben und der Studiendurchführung beeinflusst. 14) Patienten mit einem hohen Risiko Krämpfe zu haben. 15) Patienten mit einer unbehandelten sekundären oder tertiären Syphilis-Infektion. 16) Patienten mit einem erhöhten suizidalen Risiko nach Einschätzung des Prüfarztes. 17) Patienten mit einem Tattoo oder einer dermatologischen Zustand, welcher die Beurteilung von Injektionsreaktionen an der Einstichstelle beeinflusst.

		18) Patienten mit dem Nachweis einer Hepatitis B Infektion (Ausnahme: Patienten mit positivem Anti-HBc und positivem Anti-HBs sind immun gegenüber dem Hepatitis-Virus und dürfen eingeschlossen werden). 19) Asymptomatische Patienten mit einer Hepatitis C Infektion dürfen eingeschlossen werden, sofern in den ersten 12 Monaten der Studienteilnahme keine Behandlung gegen Hepatitis C durchgeführt wird. 20) Patienten mit einer Hepatitis C Koinfektion dürfen eingeschlossen werden, falls: a) Leberenzyme erfüllen das Einschlusskriterium b) Hepatitis C Infektion ist stabil und es ist keine Therapie bis Woche 52 notwendig c) Entscheidung mit Hilfe des Fib-4 Scores, falls keine aktuelle Biopsie oder bildgebende Untersuchung vorliegt. 21) Instabile Lebererkrankung (Aszites, Enzephalopathie, Koagulopathie, Hypoalbuminämie, Ösophagus- oder Magenvarizen, Gelbsucht oder Zirrhose), bekannte biliäre Störungen (Ausnahmen: Gilbert's Syndrom, asymptomatische Gallensteine oder andere chronische Lebererkrankung). 22) Frühere Leberzirrhose mit oder ohne viraler Hepatitis-Infektion. 23) Bestehende oder klinisch relevante Pankreatitis. 24) Klinisch bedeutsame kardiovaskuläre Erkrankung (kongestives Herzversagen, symptomatische Arrhythmie, Angina/Ischämie, Bypass-Operation, perkutane transluminale koronare Angioplastie oder andere klinisch bedeutsame Herzerkrankung). 25) Bestehende Malignität (Ausnahme: kutanes Kaposi-Sarkom, Basalzellkarzinom, operiertes nichtinvasives Plattenepithelkarzinom der Haut, intraepitheliale Neoplasie der Zervix

		oder andere Malignitäten durch Einschätzung des Studienarztes und des Monitors). 26) Jedweder Zustand, welcher nach Einschätzung durch den Prüfarzt einen Einfluss auf die Absorption, Verteilung, Metabolisierung oder die Ausscheidung der Studienmedikation beeinflusst. 27) Frühere oder aktuelle Allergie oder Unverträglichkeit gegenüber der Studienmedikation oder einer ihrer Komponenten oder Substanzen dieser Klasse; Patienten mit früherer Sensitivität gegenüber Heparin bzw. mit Heparin-induzierter Thrombozytopenie. 28) Aktuelle oder geplante chronische Antikoagulation (Ausnahme: niedrig dosierte Acetylsalicylsäure ≤ 325 mg oder vererbliche Koagulation und Plättchenstörung wie z.B. Hämophilie oder Von Willebrand Erkrankung). 29) Hinweis auf Primärresistenzen basierend auf bekannten INI- oder NNRTI-Resistenzmutationen außer für K103N. 30) Jedwede Laborabweichung von Grad 4. 31) Jedwede akute Laborabweichung bei Screening, welche nach Einschätzung des Prüfarztes gegen eine Studienteilnahme spricht. 32) Patienten mit geschätzter Kreatinin Clearance < 50 ml/min pro 1,73 m^2 (CKD-EPI Methode). 33) ALT ≥ 3×ULN. 34) Exposition mit einer zu untersuchenden Substanz (Ausnahme: Teilnahme an ATLAS) innerhalb der letzten 30 Tage vor Einnahme der ersten Studienmedikation, welche die fünffache Halbwertszeit der Studienmedikation bzw. die doppelte Dauer des biologischen Effekts der Studienmedikation aufweist. 35) Vorangegangene Behandlung folgender Therapien innerhalb der letzten 28 Tage vor Screening:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Strahlentherapie, zytotoxische Chemotherapie, Tuberkulosetherapie (außer Isoniazid), Antikoagulanzien, Immunmodulatoren, die die Immunantwort verändern. 36) Vorangegangene Impfung gegen HIV-1 innerhalb der letzten 90 Tage vor Screening. 37) Behandlung mit einer Substanz gegen HIV-1 innerhalb der letzten 28 Tage vor Tag 1 (Ausnahme: Acyclovir/Valacyclovir). 38) Einnahme von Medikation(en) gegen TdP. 39) Aktuelle oder frühere Exposition mit Etravirin. 40) Aktuelle Einnahme von Tiprnavir/Ritonavir oder Fosamprenavir/Ritonavir. 41) Patienten, die eine Medikation erhalten, die laut Studienprotokoll nicht zulässig sind und Patienten, die nicht auf eine andere Medikation wechseln können/wollen.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Weltweite Studiendurchführung in 13 Ländern: Argentinien, Australien, Kanada, Frankreich, Deutschland, Italien, Korea, Mexiko, Russland, Südafrika, Spanien, Schweden, USA

5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Gruppe 1:** Patienten, die zuvor mit einer SOC (*standard of care*) ART behandelt wurden (inkl. derjenigen des CAR-Arms der ATLAS-Studie) **Q1M-Arm:** orale *Lead-in* Phase (4 Wochen): • CAB: 1 × 30 mg Tablette einmal täglich, oral einzunehmen • RPV: 1 × 25 mg Tablette einmal täglich, oral einzunehmen Beginn der Erhaltungsphase (einmalig nach 4 Wochen): • CAB: 1 × 600 mg langwirksam, Injektion, intramuskulär • RPV: 1 × 900 mg langwirksam, Injektion, intramuskulär Erhaltungsphase (ab Woche 8): • CAB: 1 × 400 mg langwirksam, Injektion, intramuskulär, alle 4 Wochen • RPV: 1 × 600 mg langwirksam, Injektion, intramuskulär, alle 4 Wochen **Q2M-Arm:** orale *Lead-in* Phase (4 Wochen): • CAB: 1 × 30 mg Tablette einmal täglich, oral einzunehmen • RPV: 1 × 25 mg Tablette einmal täglich, oral einzunehmen Beginn der Erhaltungsphase (einmalig nach 4 Wochen): • CAB: 1 × 600 mg langwirksam, Injektion, intramuskulär • RPV: 1 × 900 mg langwirksam, Injektion, intramuskulär Erhaltungsphase (ab Woche 8): • CAB: 1 × 600 mg langwirksam, Injektion, intramuskulär, alle 8 Wochen • RPV: 1 × 900 mg langwirksam, Injektion, intramuskulär, alle 8 Wochen **Gruppe 2**: Patienten, die zuvor in der ATLAS-Studie mit CAB+RPV i.m. monatlich behandelt wurden **Q1M-Arm:**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• CAB: 1 × 400 mg langwirksam, Injektion, intramuskulär, alle 4 Wochen • RPV: 1 × 600 mg langwirksam, Injektion, intramuskulär, alle 4 Wochen **Q2M-Arm:** • CAB: 1 × 600 mg langwirksam, Injektion, intramuskulär, alle 8 Wochen • RPV: 1 × 900 mg langwirksam, Injektion, intramuskulär, alle 8 Wochen
6	Zielkriterien	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	primärer Endpunkt: • Anteil der Patienten mit einer Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 48 sekundäre Endpunkte: • Anteil der Patienten mit einer Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48 • Anteil der Patienten mit einer Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 24, Woche 96 und Woche 152 • Anteil der Patienten mit bestätigtem virologischem Versagen (Viruslast ≥ 200 Kopien/ml an zwei aufeinander folgenden Studienzeitpunkten zu Woche 48 nach vorheriger Suppression auf < 200 Kopien/ml) bis Woche 24, Woche 48, Woche 96 und Woche 152 • Anteil der Patienten mit einer Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 24, Woche 96 und Woche 152 • Absolute Änderung der Viruslast im Studienverlauf gegenüber Baseline • Anteil der Patienten ohne virologischem Versagen oder therapiebezogenem Studienabbruch zu Woche 24, Woche 96 und Woche 152 • Absolute Änderung der CD4+ und CD8+ Zellzahl im Studienverlauf gegenüber Baseline • Inzidenz der Krankheitsprogression (HIV-assoziierte Erkrankungen, AIDS und Tod) im Studienverlauf • Pharmakokinetik • Sicherheit/Verträglichkeit • Laborwerte (Biomarker für Nieren und Knochen, Entzündungswerte) • EKG und Vitalparameter • Lebensqualität/Patientenpräferenz: u.a. HIV *Treatment Satisfaction Questionnaire* (HIVTSQs und HIVTSQc), HIV/AIDS Targeted Quality of Life (HAT-QoL), *Chronic Treatment Acceptance Questionnaire* (ACCEPT), *Perception of Injection* (PIN)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Erweiterung des randomisierten Studiendesigns auf 152 Wochen.
7	Fallzahl	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Bei tatsächlichen Anteilen von 3% (CAB + RPV) bzw. 2% (Vergleichstherapie) für den primären Endpunkt, einer Nichtunterlegenheitsschwelle von 4% und einem einseitigen Signifikanzniveau von 2,5% sind 510 Patienten pro Studienarm nötig, um 85% Power zu erreichen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Zusätzlich zur primären Analyse nach 48 Wochen waren a priori weitere Analysen nach 24, 96 und 152 Wochen geplant (Woche 152 wurde gemäß Amendment 4 hinzugefügt).
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Zentrale Blockrandomisierung
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Gruppe 1: Patienten, die zuvor mit einer SOC ART behandelt wurden (inkl. derjenigen des CAR-Arms der ATLAS-Studie) Gruppe 2: Patienten, die zuvor in der ATLAS-Studie mit CAB+RPV i.m. monatlich behandelt wurden Randomisierung im Verhältnis 1:1 innerhalb dieser Gruppen stratifiziert nach vorheriger CAB+RPV Exposition (0 Wochen, 1-24 Wochen, >24 Wochen)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zentrale Blockrandomisierung
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Rekrutierung der Patienten lokal in den Studienzentren; Randomisierung/Zuteilung zentral.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Studie wurde offen, nicht verblindet, durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Ärzte hatten Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Therapie.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Durch das offene Studiendesign und die unterschiedliche Häufigkeit der Injektionen waren die Interventionen zwar ähnlich, wurden aber im Q2M-Arm weniger häufig verabreicht.
12	Statistische Methoden	

12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	• Anteil der Patienten mit einer Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 48: Nichtunterlegenheit gilt als erreicht, falls die obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls (adjustierte CMH-Schätzer) der Risikodifferenz < 4% ist. • Anteil der Patienten mit einer Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48: Nichtunterlegenheit gilt als erreicht, falls die untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls (adjustierte CMH-Schätzer) der Risikodifferenz > -10% ist. • Anteil der Patienten mit einer Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 24, Woche 96 und Woche 152 • Anteil der Patienten mit einer Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 24, Woche 96 und Woche 152 • Absolute Änderung der Viruslast im Studienverlauf gegenüber Baseline: summarische Darstellung der absoluten Werte und der Änderungen • Anteil der Patienten mit bestätigtem virologischem Versagen bis Woche 24, Woche 48, Woche 96 und Woche 152: Prozentzahlen, Kaplan-Meier Schätzer • Absolute Änderung der CD4+ und CD8+ Zellzahl im Studienverlauf gegenüber Baseline: summarische Darstellung der absoluten Werte und der Änderungen • Inzidenz der Krankheitsprogression (HIV-assoziierte Erkrankungen, AIDS und Tod): Deskriptive Darstellungen der Häufigkeiten; Listing • Verträglichkeit/Sicherheit: Deskriptive Darstellungen der Häufigkeiten nach MedDRA kodiert • Pharmakokinetik, Laborwerte, EKG, Vitalparameter: Deskriptive Darstellungen • Lebensqualität/Patientenpräferenz: Summarische Darstellung sowie: adjustierte Kovarianzanalysen (ANCOVA) [HIVTSQs, ACCEPT, HAT-QoL] Varianzanalyse [HIVTSQc] Wilcoxon Vorzeichen-Rang-Test [PIN]

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td>12b</td><td>Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen</td><td>Folgende Subgruppen wurden für den primären Endpunkt analysiert (und auch für den sekundären Endpunkt Viruslast < 50 Kopien/ml):
Alter
Geschlecht bei Geburt
Ethnie
Land
Vorherige CAB-Exposition
CD4+ Zellzahl bei Baseline
Viruslast bei Baseline
CDC-Klasse bei Baseline
Baseline BMI
Baseline Third Agent</td></tr>
<tr><td colspan="3">Resultate</td></tr>
<tr><td>13</td><td>Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)</td><td></td></tr>
<tr><td>13a</td><td>Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die
a) randomisiert wurden,
b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,
c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</td><td>siehe auch Flussdiagramm im Anschluss an diese Tabelle
<table>
<tr><th></th><th>Q2M</th><th>Q1M</th></tr>
<tr><td>a)</td><td>n=524</td><td>n=525</td></tr>
<tr><td>b)</td><td>ITT-E/Safety:
n=522</td><td>ITT-E/Safety:
n=523</td></tr>
<tr><td>c)</td><td>ITT-E/Safety
n=522
Per-Protocol
n=516</td><td>ITT-E/Safety
n=523
Per-Protocol
n=514</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>13b</td><td>Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen</td><td>siehe Flussdiagramm im Anschluss an diese Tabelle</td></tr>
<tr><td>14</td><td>Aufnahme / Rekrutierung</td><td></td></tr>
<tr><td>14a</td><td>Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung</td><td>Studiendauer:
Beginn: 27.10.2017
Letzter Patientenbesuch für Woche 96: 05.06.2020</td></tr>
<tr><td>14b</td><td>Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde</td><td>Die Studie wurde planmäßig beendet.</td></tr>
<tr><td colspan="3">a: nach CONSORT 2010.</td></tr>
</table>

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

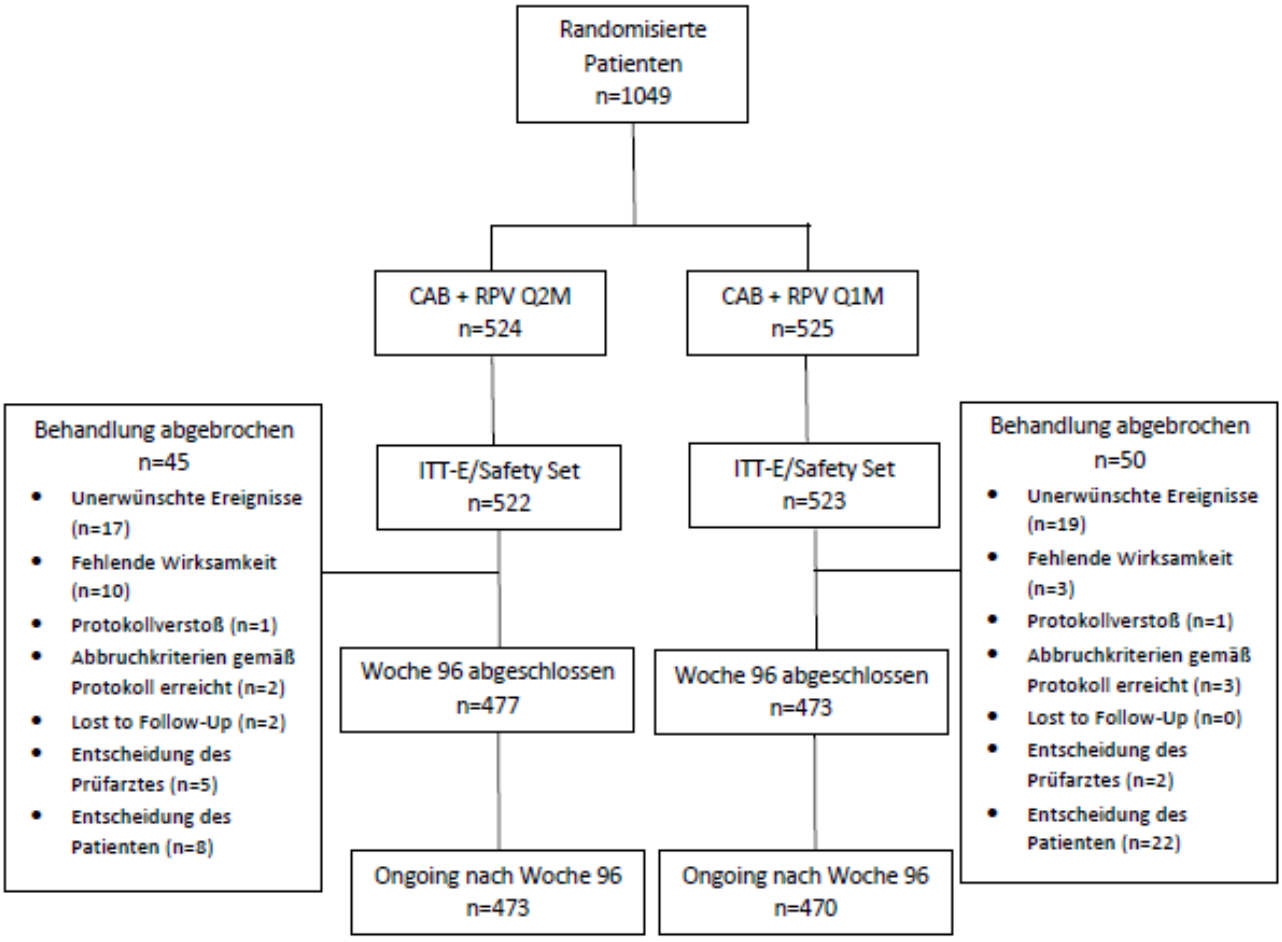


Abbildung 34 (Anhang): Flow-Chart der Studie ATLAS-2M

Tabelle 4-253 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie FLAIR

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäres Ziel: Zeigen der Nichtunterlegenheit hinsichtlich der antiretroviralen Aktivität bei Wechsel zu monatlichem i.m. CAB + RPV im Vergleich zu Fortführung der aktuellen ART (ABC/DTG/3TC oder DTG + 2 NRTI) über 48 Wochen bei HIV-1 infizierten antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, offene, aktiv-kontrollierte Nichtunterlegenheitsstudie der Phase III bei nicht vorbehandelten Patienten; Randomisierung im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach Baseline Viruslast vor Induktionsphase (<100.000 bzw. ≥100.000 Kopien/ml) und nach Geschlecht bei Geburt. Der primäre Endpunkt wurde nach 48 Wochen erhoben. Nach 100 Wochen hatten die Patienten im Vergleichsarm die Möglichkeit auf CAB + RPV zu wechseln oder die Studienteilnahme zu beenden. Anschließend ging die Studie in eine einarmige Verlängerungsphase über.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	**Amendment 1** (13.12.2016): Folgende Änderungen: • Aktualisieren der Kontaktinformation für den primären Monitor • Hinzufügen der Fettwerte als Endpunkt zur Synopse • Verdeutlichung von Text für PRO-Endpunkte • Weitere Beschreibung über die Bereitstellung von CAB und RPV vor Marktverfügbarkeit • Genehmigung, dass unter bestimmten Umständen lokale

		Labors hinzugezogen werden dürfen • Aktualisieren der Tabelle mit den Erhebungszeitpunkten während der Verlängerungsphase • Vorgaben für die Dosierung von ABC/DTG/3TC an Tag 1 • Zusätzliche Vorgabe, dass Frauen im gebärfähigen Alter mind. 52 Wochen nach der letzten Injektion Kontrazeptiva verwenden müssen • Hinzufügen, dass der Prüfarzt nach Möglichkeit Medikation für Bridging bereithalten soll • Verdeutlichen, dass die Exposition von CAB und RPV ein Jahr nach Injektion anhalten kann • Kleinere Änderungen bzgl. nicht zulässiger Medikation • Hinweis, dass Medikamenten, die im Zusammenhang stehen, TdP zu verursachen, nur mit Vorsicht zusammen mit RPV gegeben werden sollen • Klarstellung, dass Background NRTI nicht als Bestandteil der Prüfmedikation ist • Ändern der Tablettenfarbe von DTG von weiß in gelb; Entfernen des Hinweises, dass Tivicay und Triumeq vor Licht geschützt werden soll • Hinzufügen von Text über das Sammeln von Informationen im eCRF über die verwendeten Spritzen • Hinzufügen von zusätzlichem Text bzgl. des Randomisierungszeitpunkts • Hinzufügen, dass der Prüfarzt mit potentiellen Patienten über eine Langzeitvereinbarung für die Studienteilnahme sprechen muss • Hinzufügen von Text bzgl. PRP Testresultaten

		• Erlauben von Schwangerschaftstest im Serum, falls im Urin nicht möglich • Entfernen von doppeltem Text bzgl. des Monitorings suizidaler Ereignisse • Hinzufügen der Option, dass PRO-Endpunkte auch in Papierform erhoben werden können • Entfernen des Sammelns von Information über Schwangerschaften von weiblichen Partnern männlicher Studienteilnehmern • Hinzufügen von ACCEPT, HIVTSQc und HIVTSQs zum Abkürzungsverzeichnis • Weitere kleinere redaktionelle Änderungen **Amendment 2** (19.07.2017): Folgende Änderungen: • Aktualisieren der Kontaktinformation für den sekundären Monitor • Änderung des Textes bzgl. der Dosisreduktion bei Patienten, die eine Abfall der Kreatinin Clearance unter 50 ml/min haben • Klärung, dass bei Patienten, die nicht für die Erhaltungsphase geeignet sind, lediglich für diejenigen Proben ein Resistenztest gemacht wird, deren Viruslast > 400 Kopien/ml ist • Abschwächung des Kriteriums für das Entfernen von EKG Pads • Klarstellung, dass das ± 3 Tagesintervall für alle oralen Dosierungen gilt • Erneutes Hinzufügen des LA-Arms in die Tabelle der Erhebung der Studienzeitpunkte (war durch Umformatierung versehentlich gelöscht worden) • Klarstellung, dass der Visit zu Woche 104b spezifisch für solche Patienten ist, die von

		oraler Studienmedikation auf CAB + RPV übergehen • Erklärung zu Fußnote p hinzugefügt • Korrektur der Fußnote t bei Woche 5 • Hinzufügen von Fußnote y für den Studienbesuch bei Studienabbruch • Klarstellung, dass ISR Untersuchungen ausschließlich für Patienten durchgeführt werden sollen, die Injektionen erhalten • Weitere kleinere redaktionelle Änderungen **Amendment 3** (25.06.2018): Grund für dieses Amendment war es die Risiken von neuralen Tubendefekten bei Neugeborenen von Müttern, die zum Zeitpunkt der Zeugung mit DTG exponiert waren, zu minimieren bzw. damit umzugehen. Weitere Änderungen: • Hinzufügen der *Investigator Brochure* als Referenz • Hinzufügen des Wortes „*suspected*“ im Text vor die Definition von „*suspected virologic failure*“ • Entfernen von spezifischen Bedingungen für die Lagerung der Studienmedikation; stattdessen Einfügen, dass die Lagerung gemäß den Vorgaben der Produktinformation erfolgen soll • Entfernen von Insulin als zu untersuchender Laborwert während der Studie • Ändern des Zeitintervalls für das Melden von Schwangerschaften auf 24 Stunden • Aktualisieren der Verschreibungsinformation und der Referenz der *Investigator Brochure* **Amendment 4** (24.09.2018):

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Dieses Amendment wurde nötig, um die optionale (anstatt verpflichtende) Möglichkeit einer oralen Lead-in Phase zu durchlaufen für Patienten, die vom Vergleichsarm in der Verlängerungsphase auf CAB + RPV umsteigen. Weitere Änderungen: • Aktualisieren der Kontrazeptiva-Vorgaben und der Datenerhebung von Schwangerschaftsinformationen Weitere kleinere redaktionelle Änderungen **Amendment 5** (20.05.2020): Hinzufügen von Informationen bzgl. COVID-19, damit die Studienweiterführung während der Pandemie gewährleistet ist.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Patienten sind für die Studienteilnahme geeignet, falls sie: • in der Lage sind, die Protokollvorgaben zu verstehen und mit diesen einverstanden sind • die Studie voraussichtlich planmäßig beenden • geeignet erscheinen, an einer klinischen Studie mit Medikation, die sowohl oral als auch intramuskulär injiziert wird • alle nachfolgenden Einschlusskriterien erfüllen und die Ausschlusskriterien nicht zutreffen. **Einschlusskriterien:** 1) HIV-1 infizierte Männer oder Frauen, die zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der

		Einverständniserklärung ≥ 18 Jahre sind. 2) HIV-1 Infektion mit Viruslast ≥ 1.000 Kopien/ml bei Screening. 3) Antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten (≤ 10 Tage ART vor Studieneinschluss). 4) Frauen dürfen teilnehmen, falls sie nachweislich nicht schwanger sind bei Randomisierung, falls sie nicht stillen, falls sie nicht gebärfähig sind oder falls sie zwar gebärfähig sind aber hochwirksame Verhütungsmethoden anwenden. 5) Unterzeichnete Einverständniserklärung liegt vor. 6) In Frankreich: Patienten müssen entweder Angehöriger oder Leistungsempfänger einer Sozialversicherung sein. **Ausschlusskriterien:** 1) Frauen, die schwanger oder stillend sind oder die dies während der Studiendauer planen zu werden. 2) Jedwede Anzeichen einer aktiven CDC Klasse 3 Erkrankung (außer Kaposi's Sarkom ohne systemischer Therapie oder frühere/aktuelle CDC4+ Zellzahl < 200 Zellen/mm^3). 3) Patienten mit moderater bzw. schwerer Verschlechterung der Leberfunktion. 4) Jedweder bestehender physischer oder mentaler Zustand (inkl. Tablettenmissbrauch), welcher nach Einschätzung des Prüfarztes den Patienten an der Studiendurchführung beeinflusst. 5) Patienten mit einem hohen Risiko Krämpfe zu haben. 6) Patienten mit einem erhöhten suizidalen Risiko nach Einschätzung des Prüfarztes.

		7) Patienten mit einem Tattoo oder einer dermatologischen Zustand, welcher die Beurteilung von Injektionsreaktionen an der Einstichstelle beeinflusst. 8) Patienten mit dem Nachweis einer Hepatitis B Infektion: • Patienten positiv für HBsAg werden ausgeschlossen • Patienten negativ für anti-HBs aber positiv für anti-HBc (negativer HBsAg Status) und positiv für HBV DNA werden ausgeschlossen. 9) Asymptomatische Patienten mit einer Hepatitis C Infektion dürfen eingeschlossen werden, sofern bis Woche 48 der Studienteilnahme keine Behandlung gegen Hepatitis C durchgeführt wird. 10) Instabile Lebererkrankung (Aszites, Enzephalopathie, Koagulopathie, Hypoalbuminämie, Ösophagus- oder Magenvarizen oder Gelbsucht), bekannte biliäre Störungen (Ausnahmen: Gilbert's Syndrom, asymptomatische Gallensteine oder andere chronische Lebererkrankung). 11) Frühere Leberzirrhose mit oder ohne viraler Hepatitis-Infektion. 12) Bestehende oder klinisch relevante Pankreatitis. 13) Patienten mit einer unbehandelten Syphilis-Infektion (Patienten können nach 30-tägiger Antibiose erneut das Screening durchlaufen). 14) Bestehende Malignität (Ausnahme: kutanes Kaposi-Sarkom, Basalzellkarzinom, operiertes nichtinvasives Plattenepithelkarzinom der Haut, intraepitheliale Neoplasie (zervikal, anal oder am Penis) oder andere Malignitäten durch Einschätzung des Studienarztes und des Monitors). 15) Jedweder Zustand, welcher nach Einschätzung durch den

		Prüfarzt einen Einfluss auf die Absorption, Verteilung, Metabolisierung oder die Ausscheidung der Studienmedikation beeinflusst. 16) Frühere oder aktuelle Allergie oder Unverträglichkeit gegenüber der Studienmedikation oder einer ihrer Komponenten oder Substanzen dieser Klasse; Patienten mit früherer Sensitivität gegenüber Heparin bzw. mit Heparin-induzierter Thrombozytopenie. 17) Aktuelle oder geplante chronische Antikoagulation. 18) ALT ≥ 3×ULN. 19) Klinisch bedeutsame kardiovaskuläre Erkrankung (kongestives Herzversagen, symptomatische Arrhythmie, Angina/Ischämie, Bypass-Operation, perkutane transluminale koronare Angioplastie oder andere klinisch bedeutsame Herzerkrankung). 20) Exposition mit einer zu untersuchenden Substanz innerhalb der letzten 28 Tage vor Einnahme der ersten Studienmedikation, welche die fünffache Halbwertszeit der Studienmedikation bzw. die doppelte Dauer des biologischen Effekts der Studienmedikation aufweist. 21) Vorangegangene Behandlung folgender Therapien innerhalb der letzten 28 Tage vor Screening: Strahlentherapie, zytotoxische Chemotherapie, Tuberkulosetherapie (außer Isoniazid), Immunmodulatoren, die die Immunantwort verändern (z.B. chronisch systemische Kortikosteroide, Interleukine oder Interferone). 22) Vorangegangene Impfung gegen HIV-1 innerhalb der letzten 90 Tage vor Screening.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		23) Behandlung mit einer Substanz gegen HIV-1 während der 28 Tage vor der ersten Studienmedikation, die nicht explizit oben als erlaubt definiert ist. 24) Einnahme einer Medikation, die mit TdP in Verbindung gebracht wird. 25) Hinweis auf Primärresistenzen basierend auf bekannten INI- oder NNRTI-Resistenzmutationen außer für K103N. 26) Patienten, die HLA-B*5701 positiv sind und die keine anderen *Backbone* NRTI als Abacavir erhalten können. 27) Jedwede Laborabweichung von Grad 4. 28) Jedwede akute Laborabweichung bei Screening. 29) Patienten mit geschätzter Kreatinin Clearance < 50 ml/min pro 1,73 m^2 (CKD-EPI Methode). 30) Patienten, die aktuell an einer anderen Studie teilnehmen.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Weltweite Studiendurchführung in 11 Ländern: Kanada, Frankreich, Deutschland, Italien, Japan, Niederlande, Russland, Südafrika, Spanien, UK, USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**CAB + RPV-Arm:** Induktionsphase (Woche -20 bis Tag 1): • ABC/DTG/3TC: 1 × 600/50/300 mg Tablette einmal täglich, oral einzunehmen oder • DTG + 2 NRTI: DTG 50 mg einmal täglich, oral einzunehmen; 2 NRTI gemäß den jeweiligen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Fachinformationen einzunehmen orale *Lead-in* Phase (4 Wochen): • CAB: 1 × 30 mg Tablette einmal täglich, oral einzunehmen • RPV: 1 × 25 mg Tablette einmal täglich, oral einzunehmen Beginn der Erhaltungsphase (einmalig nach der 4-wöchigen *Lead-in* Phase): • CAB: 1 × 600 mg langwirksam, Injektion, intramuskulär • RPV: 1 × 900 mg langwirksam, Injektion, intramuskulär Erhaltungsphase (ab Woche 8): • CAB: 1 × 400 mg langwirksam, Injektion, intramuskulär, alle 4 Wochen • RPV: 1 × 600 mg langwirksam, Injektion, intramuskulär, alle 4 Wochen **Vergleichsarm:** Induktionsphase (Woche -20 bis Tag 1): • ABC/DTG/3TC: 1 × 600/50/300 mg Tablette einmal täglich, oral einzunehmen oder • DTG + 2 NRTI: DTG 50 mg einmal täglich, oral einzunehmen; 2 NRTI gemäß den jeweiligen Fachinformationen einzunehmen ab Tag 1: Weiterführen der Therapie wie in Induktionsphase
6	Zielkriterien	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	primärer Endpunkt: • Anteil der Patienten mit einer Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 48 sekundäre Endpunkte: • Anteil der Patienten mit einer Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48 • Anteil der Patienten mit einer Viruslast < 200 Kopien/ml zu Woche 48 • Anteil der Patienten mit bestätigtem virologischem Versagen (Viruslast ≥ 200 Kopien/ml an zwei aufeinander folgenden Studienzeitpunkten zu Woche 48 nach vorheriger Suppression auf < 200 Kopien/ml) • Absolute Änderung der Viruslast im Studienverlauf gegenüber Baseline • Absolute Änderung der CD4+ Zellzahl im Studienverlauf gegenüber Baseline • Inzidenz der Krankheitsprogression (HIV-assoziierte Erkrankungen, AIDS und Tod) über 48 Wochen • Pharmakokinetik • Sicherheit/Verträglichkeit • Laborwerte (Biomarker für Nieren und Knochen, Entzündungswerte) • Lebensqualität: u.a. HIV *Treatment Satisfaction Questionnaire* (HIVTSQs und HIVTSQc), HIV/AIDS Targeted Quality of Life (HAT-QoL), SF-12, *Chronic Treatment Acceptance Questionnaire* (ACCEPT)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	keine relevanten Änderungen
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Bei tatsächlichen Anteilen von 3% (CAB + RPV) bzw. 2% (Vergleichstherapie) für den

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		primären Endpunkt, einer Nichtunterlegenheitsschwelle von 6% und einem einseitigen Signifikanzniveau von 2,5% sind 285 Patienten pro Studienarm nötig, um 97% Power zu erreichen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Zusätzlich zur primären Analyse nach 48 Wochen waren a priori zwei weitere Analysen geplant (nach 96 Wochen und nach Ende der Verlängerungsphase). Zudem wurde zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit frühzeitig eine Einschätzung der Daten durch ein unabhängiges *Data Monitoring Committee* abgegeben, nachdem ca. 50% der Patienten den Studienbesuch zu Woche 24 abgeschlossen hatten.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Zentrale Blockrandomisierung mittels eines computergenerierten Programms.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach Baseline Viruslast vor Induktionsphase (<100.000 bzw. ≥100.000 Kopien/ml) und nach Geschlecht bei Geburt.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zentrale Blockrandomisierung mittels eines computergenerierten Programms.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Rekrutierung der Patienten lokal in den Studienzentren; Randomisierung/Zuteilung zentral.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht	Die Studie wurde offen, nicht verblindet, durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Ärzte hatten Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Therapie.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Durch das offene Studiendesign und die unterschiedlichen Arten der Medikationsgabe (Tabletten bzw. Injektion) war keine Ähnlichkeit der Interventionen gegeben.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	• Anteil der Patienten mit einer Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 48: Nichtunterlegenheit gilt als erreicht, falls die obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls (adjustierte CMH-Schätzer) der Risikodifferenz < 6% ist. • Anteil der Patienten mit einer Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48: Nichtunterlegenheit gilt als erreicht, falls die untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls (adjustierte CMH-Schätzer) der Risikodifferenz > -10% ist. • Absolute Änderung der Viruslast gegenüber Baseline: summarische Darstellung der absoluten Werte und der Änderungen • Absolute Änderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline: summarische Darstellung der absoluten Werte und der Änderungen • Inzidenz der Krankheitsprogression (HIV-assoziierte Erkrankungen, AIDS und Tod): Deskriptive Darstellungen der Häufigkeiten; Listing • Verträglichkeit/Sicherheit: Deskriptive Darstellungen der Häufigkeiten nach MedDRA kodiert • Lebensqualität: adjustierte Kovarianzanalysen (ANCOVA)

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td>12b</td><td>Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen</td><td>Folgende Subgruppen wurden für den primären Endpunkt analysiert:
Alter
Geschlecht bei Geburt
Ethnie
Land
CD4+ Zellzahl bei Woche -20 und Tag 1
Viruslast bei Woche -20 und Tag 1
CDC-Klasse bei Tag 1</td></tr>
<tr><td colspan="3">Resultate</td></tr>
<tr><td>13</td><td>Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)</td><td></td></tr>
<tr><td>13a</td><td>Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die
a) randomisiert wurden,
b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,
c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</td><td>siehe auch Flussdiagramm im Anschluss an diese Tabelle
<table>
<tr><th></th><th>CAB + RPV</th><th>CAR</th></tr>
<tr><td>a)</td><td>n=283</td><td>n=283</td></tr>
<tr><td>b)</td><td>ITT-E/Safety: n=283</td><td>ITT-E/Safety: n=283</td></tr>
<tr><td>c)</td><td>ITT-E/Safety n=283
Per-Protocol n=278</td><td>ITT-E/Safety n=283
Per-Protocol n=282</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>13b</td><td>Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen</td><td>siehe Flussdiagramm im Anschluss an diese Tabelle</td></tr>
<tr><td>14</td><td>Aufnahme / Rekrutierung</td><td></td></tr>
<tr><td>14a</td><td>Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung</td><td>Studiendauer:
Beginn: 27.10.2016
Letzter Patientenbesuch für Woche 96: 12.09.2019</td></tr>
<tr><td>14b</td><td>Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde</td><td>Die Studie wurde planmäßig beendet.</td></tr>
<tr><td colspan="3">a: nach CONSORT 2010.</td></tr>
</table>

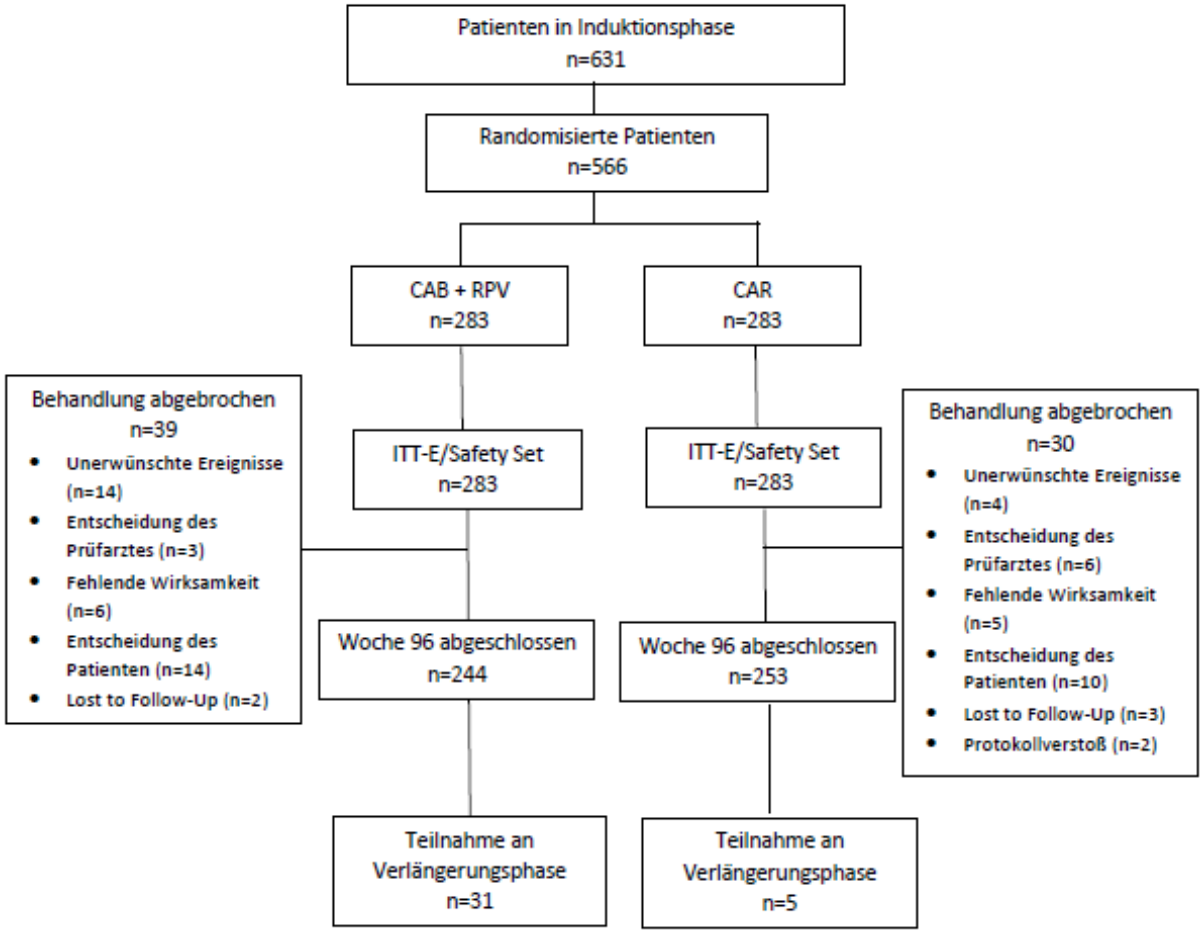


Abbildung 35 (Anhang): Flow-Chart der Studie FLAIR

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

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

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

Tabelle 4-254 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ATLAS-2M

Studie: ATLAS-2M

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht der Studie ATLAS-2M	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:

1.
für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.
für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

---

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war nicht verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war nicht verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

---

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie. Die Zuordnung der Patienten zu den Behandlungsgruppen erfolgte mittels eines zuvor generierten zufälligen Randomisierungscodes. Die Studie war nicht verblindet, sowohl der behandelnde Arzt als auch der Patient hatten Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Medikation. Des Weiteren existieren keine Hinweise auf eine

ergebnisabhängige Berichterstattung sowie keine sonstigen Aspekte, die für ein zusätzliches hohes Verzerrungpotenzial ursächlich wären.

Die offene Studiendurchführung allein führt nicht dazu, dass die Studie generell als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden sollte. Sofern sich dies auf Endpunktebene anders verhält, wird dies individuell bei den entsprechenden Endpunkten diskutiert.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkte:

- **Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 96**
- **Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 96**
- **Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 96**
- **Inzidenz von CDC Klasse 3 Ereignissen bis Woche 96**

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkte wurden verblindet in einem zentralen Labor analysiert.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie besitzt auf Studienebene niedriges Verzerrungspotenzial. Die Endpunkte wurden verblindet in einem zentralen Labor analysiert. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, es liegt somit keine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte hindeuten.

Endpunkt:

- **Mortalität**

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde vom Prüfarzt dokumentiert, der unverblindet bzgl. der Behandlungsgruppe war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie besitzt auf Studienebene niedriges Verzerrungspotenzial. Der Endpunkt wurde vom Prüfarzt dokumentiert, der unverblindet bzgl. der Behandlungsgruppe war. Diese Tatsache hat jedoch bei diesem objektiv erhobenen Endpunkt keine Auswirkungen auf ein mögliches erhöhtes Verzerrungspotenzial. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, es liegt keine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt hindeuten.

Endpunkt:

- **Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96**
- **Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 96**
- **Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Therapieabbruch geführt hatten**
- **Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Injektionsstelle bis Woche 96**
- **Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatotoxizität bis Woche 96**
- **Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 96**
- **Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag bis Woche 96**
- **Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Verlängerung bis Woche 96**
- **Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropsychiatrische Ereignisse bis Woche 96**
- **Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krämpfe bis Woche 96**
- **Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gewichtszunahme bis Woche 96**
- **Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Rhabdomyolyse bis Woche 96**
- **Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Pankreatitis bis Woche 96**
- **Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ereignisse, die den Kreatinin-Spiegel beeinflussen, bis Woche 96**
- **Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ereignisse bzgl. der Sicherheit bei Schwangerschaft bis Woche 96**

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde vom Prüfarzt dokumentiert, der unverblindet bzgl. der Behandlungsgruppe war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie besitzt auf Studienebene niedriges Verzerrungspotenzial. Die Endpunkte wurde vom Prüfarzt dokumentiert, der unverblindet bzgl. der Behandlungsgruppe war. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, es liegt keine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Es existieren keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte hindeuten. Bei diesen Endpunkten werden alle Ereignisse unabhängig von ihrem Schweregrad berichtet und gezählt. Durch die offene Studiendurchführung kann das Vorliegen eines Reporting-Bias nicht ausgeschlossen werden. Daher wird ein potenziell erhöhtes Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte gesehen.

Endpunkt:

- **Unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 96**
- **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 96**

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde vom Prüfarzt dokumentiert, der unverblindet bzgl. der Behandlungsgruppe war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie besitzt auf Studienebene niedriges Verzerrungspotenzial. Die Endpunkte wurden vom Prüfarzt dokumentiert, der unverblindet bzgl. der Behandlungsgruppe war. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, es liegt keine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte hindeuten. Trotz der bereits erläuterten a priori bestehenden Ungleichheit zwischen beiden Behandlungsgruppen hinsichtlich der Beurteilung von unerwünschten Ereignissen bei dem offenem Studiendesign, wird bei unerwünschten Ereignissen vom Schweregrad 3 oder 4 oder bei schwerwiegenden

unerwünschten Ereignissen nicht von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen, da hier eine im Vergleich zu weniger schweren unerwünschten Ereignissen noch genauere kausale Berücksichtigung der Umstände bei der Beurteilung durch den Prüfarzt sowie das Einbeziehen von Plausibilitätsargumenten vorausgesetzt werden kann.

Tabelle 4-255 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie FLAIR

Studie: FLAIR

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht der Studie FLAIR	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:

1.
für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.
für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

---

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war nicht verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war nicht verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

---

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie. Die Zuordnung der Patienten zu den Behandlungsgruppen erfolgte mittels eines zuvor generierten zufälligen Randomisierungscodes. Die Studie war nicht verblindet, sowohl der behandelnde Arzt als auch der Patient hatten Kenntnis über die tatsächlich verabreichte Medikation. Des Weiteren existieren keine Hinweise auf eine

ergebnisabhängige Berichterstattung sowie keine sonstigen Aspekte, die für ein zusätzliches hohes Verzerrungpotenzial ursächlich wären.

Die offene Studiendurchführung allein führt nicht dazu, dass die Studie generell als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet eingestuft werden sollte. Sofern sich dies auf Endpunktebene anders verhält, wird dies individuell bei den entsprechenden Endpunkten diskutiert.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkte:

- **Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 96**
- **Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 96**
- **Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 96**
- **Inzidenz von CDC Klasse 3 Ereignissen bis Woche 96**

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkte wurden verblindet in einem zentralen Labor analysiert.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie besitzt auf Studienebene niedriges Verzerrungspotenzial. Die Endpunkte wurden verblindet in einem zentralen Labor analysiert. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, es liegt somit keine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte hindeuten.

Endpunkte:

- **Veränderung des SF-12 gegenüber Baseline zu Woche 96**
- **Veränderung des HAT-QoL-Score gegenüber Baseline zu Woche 96**
- **Veränderung des HIVTSQ-Score gegenüber Baseline zu Woche 96**

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkte wurden von den Patienten selbst erhoben, die unverblindet bzgl. der Behandlungsgruppe waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie besitzt auf Studienebene niedriges Verzerrungspotenzial. Der Endpunkt wurde von den Patienten selbst erhoben, die unverblindet bzgl. der Behandlungsgruppe waren. Es kann davon ausgegangen werden, dass trotz des offenen Studiendesigns der Patient in seiner individuellen Bewertung nicht von den Bewertungen anderer Patienten oder insbesondere anderer Patienten der alternativen Behandlungsgruppe beeinflusst wurde. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, es liegt keine

ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt hindeuten.

Endpunkt:

- **Mortalität**

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde vom Prüfarzt dokumentiert, der unverblindet bzgl. der Behandlungsgruppe war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie besitzt auf Studienebene niedriges Verzerrungspotenzial. Der Endpunkt wurde vom Prüfarzt dokumentiert, der unverblindet bzgl. der Behandlungsgruppe war. Diese Tatsache hat jedoch bei diesem objektiv erhobenen Endpunkt keine Auswirkungen auf ein mögliches erhöhtes Verzerrungspotenzial. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, es liegt keine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt hindeuten.

Endpunkt:

- **Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96**
- **Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 96**
- **Unerwünschte Ereignisse bis Woche 96, die zum Therapieabbruch geführt hatten**
- **Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Injektionsstelle bis Woche 96**
- **Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatotoxizität bis Woche 96**
- **Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 96**
- **Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag bis Woche 96**
- **Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Verlängerung bis Woche 96**
- **Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropsychiatrische Ereignisse bis Woche 96**
- **Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krämpfe bis Woche 96**
- **Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gewichtszunahme bis Woche 96**
- **Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Rhabdomyolyse bis Woche 96**
- **Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Pankreatitis bis Woche 96**
- **Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ereignisse, die den Kreatinin-Spiegel beeinflussen, bis Woche 96**
- **Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ereignisse bzgl. der Sicherheit bei Schwangerschaft bis Woche 96**

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde vom Prüfarzt dokumentiert, der unverblindet bzgl. der Behandlungsgruppe war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie besitzt auf Studienebene niedriges Verzerrungspotenzial. Die Endpunkte wurde vom Prüfarzt dokumentiert, der unverblindet bzgl. der Behandlungsgruppe war. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, es liegt keine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Es existieren keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte hindeuten. Bei diesen Endpunkten werden alle Ereignisse unabhängig von ihrem Schweregrad berichtet und gezählt. Durch die offene Studiendurchführung kann das Vorliegen eines Reporting-Bias nicht ausgeschlossen werden. Daher wird ein potenziell erhöhtes Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte gesehen.

Endpunkt:

- **Unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 96**
- **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 96**

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde vom Prüfarzt dokumentiert, der unverblindet bzgl. der Behandlungsgruppe war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie besitzt auf Studienebene niedriges Verzerrungspotenzial. Die Endpunkte wurden vom Prüfarzt dokumentiert, der unverblindet bzgl. der Behandlungsgruppe war. Das ITT-Prinzip wurde nach den anerkannten Standards umgesetzt, es liegt keine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Des Weiteren existieren auch keine sonstigen Aspekte, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte hindeuten. Trotz der bereits erläuterten a priori bestehenden Ungleichheit zwischen beiden Behandlungsgruppen hinsichtlich der Beurteilung von unerwünschten Ereignissen bei dem offenem Studiendesign, wird bei unerwünschten Ereignissen vom Schweregrad 3 oder 4 oder bei schwerwiegenden

unerwünschten Ereignissen nicht von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen, da hier eine im Vergleich zu weniger schweren unerwünschten Ereignissen noch genauere kausale Berücksichtigung der Umstände bei der Beurteilung durch den Prüfarzt sowie das Einbeziehen von Plausibilitätsargumenten vorausgesetzt werden kann.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

<u>für randomisierte Studien:</u>

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: <u>Eines der folgenden Merkmale trifft zu:</u>
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u>

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: <u>Eines der folgenden Merkmale trifft zu:</u>
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*

- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche" Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

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

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten,

und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das

Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Zusatzanalysen zur Sicherheit/Verträglichkeit der Studie ATLAS-2M

Ein vollständiger Tabellensatz aller geforderter Zusatzanalysen zur Sicherheit/Verträglichkeit ist diesem Modul 4 A als extra Datei beigefügt.

Anhang 4-H: Zusatzanalysen zur Sicherheit/Verträglichkeit der Studie FLAIR

Ein vollständiger Tabellensatz aller geforderter Zusatzanalysen zur Sicherheit/Verträglichkeit ist diesem Modul 4 A als extra Datei beigefügt.

Anhang 4-I: Modul 4 A des Datenschnitts nach 48 Wochen

Ein Modul 4 A mit Ergebnissen des Datenschnitts nach 48 Wochen ist diesem Modul 4 A als extra Datei beigefügt.

Anhang 4-J: Modul 4 A des Datenschnitts nach 48 Wochen – Zusatzanalysen der Studie ATLAS-2M

Ein vollständiger Tabellensatz aller geforderter Zusatzanalysen nach 48 Wochen ist diesem Modul 4 A als extra Datei beigefügt.

Anhang 4-K: Modul 4 A des Datenschnitts nach 48 Wochen – Zusatzanalysen der Studie FLAIR

Ein vollständiger Tabellensatz aller geforderter Zusatzanalysen nach 48 Wochen ist diesem Modul 4 A als extra Datei beigefügt.

Anhang 4-L: Modul 4 A des Datenschnitts nach 48 Wochen – Zusatzanalysen der Studie ATLAS

Ein vollständiger Tabellensatz aller geforderter Zusatzanalysen nach 48 Wochen ist diesem Modul 4 A als extra Datei beigefügt.