

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Rilpivirin Injektion (Rekambys®)

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	7
Abbildungsverzeichnis	23
Abkürzungsverzeichnis	27
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	29
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	30
4.2 Methodik	51
4.2.1 Fragestellung	51
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	56
4.2.3 Informationsbeschaffung	61
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	61
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	61
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	62
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA	64
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	65
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	65
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	66
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	66
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	67
4.2.5.3 Meta-Analysen	72
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	74
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	74
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	76
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	80
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	80
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	82
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	85
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	86
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	87
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	88
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	92
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	93
4.3.1.3.1 Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48 – RCT	95
4.3.1.3.2 Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 48 – RCT	101

4.3.1.3.3	Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 48 – RCT	103
4.3.1.3.4	Veränderung des HAT-QoL-Score gegenüber Baseline zu Woche 48 – RCT	105
4.3.1.3.5	Veränderung des HIVTSQ-Score gegenüber Baseline zu Woche 48 – RCT	110
4.3.1.3.6	Mortalität bis Woche 48 – RCT	113
4.3.1.3.7	Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 – RCT	115
4.3.1.3.8	Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 48 – RCT	117
4.3.1.3.9	Unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 48 – RCT	125
4.3.1.3.10	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 – RCT	127
4.3.1.3.11	Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Therapieabbruch geführt hatten – RCT	130
4.3.1.3.12	Inzidenz von CDC Klasse 3 Ereignissen bis Woche 48 – RCT	132
4.3.1.3.13	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Injektionsstelle bis Woche 48 – RCT	134
4.3.1.3.14	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatotoxizität bis Woche 48 – RCT	136
4.3.1.3.15	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48 – RCT	138
4.3.1.3.16	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag bis Woche 48 – RCT	140
4.3.1.3.17	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Verlängerung bis Woche 48 – RCT	142
4.3.1.3.18	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropsychiatrische Ereignisse bis Woche 48 – RCT	144
4.3.1.3.19	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krämpfe bis Woche 48 – RCT	146
4.3.1.3.20	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gewichtszunahme bis Woche 48 – RCT	148
4.3.1.3.21	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Rhabdomyolyse bis Woche 48 – RCT	150
4.3.1.3.22	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Pankreatitis bis Woche 48 – RCT	152
4.3.1.3.23	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ereignisse, die den Kreatinin-Spiegel beeinflussen, bis Woche 48 – RCT	154
4.3.1.3.24	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ereignisse bzgl. der Sicherheit bei Schwangerschaft bis Woche 48 – RCT	156
4.3.1.3.25	Subgruppenanalysen – RCT	158
4.3.1.3.25.1	Subgruppenanalysen: Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48 – RCT	165
4.3.1.3.25.2	Subgruppenanalysen: Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 48 – RCT	165
4.3.1.3.25.3	Subgruppenanalysen: Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 48 – RCT	166
4.3.1.3.25.4	Subgruppenanalysen: Veränderung des HAT-QoL-Score gegenüber Baseline zu Woche 48 – RCT	168

4.3.1.3.25.5 Subgruppenanalysen: Veränderung des HIVTSQ-Score gegenüber Baseline zu Woche 48 – RCT	170
4.3.1.3.25.6 Subgruppenanalysen: Mortalität bis Woche 48 – RCT	170
4.3.1.3.25.7 Subgruppenanalysen: Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 – RCT	170
4.3.1.3.25.8 Subgruppenanalysen: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 48 – RCT	171
4.3.1.3.25.9 Subgruppenanalysen: Unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 48 – RCT	174
4.3.1.3.25.10 Subgruppenanalysen: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 – RCT	175
4.3.1.3.25.11 Subgruppenanalysen: Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Therapieabbruch geführt hatten – RCT	176
4.3.1.3.25.12 Subgruppenanalysen: Inzidenz von CDC Klasse 3 Ereignissen bis Woche 48 – RCT	176
4.3.1.3.25.13 Subgruppenanalysen: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Injektionsstelle bis Woche 48 – RCT	176
4.3.1.3.25.14 Subgruppenanalysen: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatotoxizität bis Woche 48 – RCT	176
4.3.1.3.25.15 Subgruppenanalysen: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48 – RCT	177
4.3.1.3.25.16 Subgruppenanalysen: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag bis Woche 48 – RCT	177
4.3.1.3.25.17 Subgruppenanalysen: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Verlängerung bis Woche 48 – RCT	177
4.3.1.3.25.18 Subgruppenanalysen: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropsychiatrische Ereignisse bis Woche 48 – RCT	177
4.3.1.3.25.19 Subgruppenanalysen: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krämpfe bis Woche 48 – RCT	178
4.3.1.3.25.20 Subgruppenanalysen: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gewichtszunahme bis Woche 48 – RCT ..	178
4.3.1.3.25.21 Subgruppenanalysen: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Rhabdomyolyse bis Woche 48 – RCT	178
4.3.1.3.25.22 Subgruppenanalysen: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Pankreatitis bis Woche 48 – RCT	178
4.3.1.3.25.23 Subgruppenanalysen: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ereignisse, die den Kreatinin-Spiegel beeinflussen, bis Woche 48 – RCT	178
4.3.1.3.25.24 Subgruppenanalysen: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ereignisse bzgl. der Sicherheit bei Schwangerschaft bis Woche 48 – RCT	179
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	180
4.3.2 Weitere Unterlagen	181
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	181

4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	181
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	188
4.3.2.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	188
4.3.2.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	196
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	198
4.3.2.1.3.1	Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48 – indirekte Vergleiche aus RCT	200
4.3.2.1.3.2	Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 48 – indirekte Vergleiche aus RCT	209
4.3.2.1.3.3	Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 48 – indirekte Vergleiche aus RCT	217
4.3.2.1.3.4	Veränderung des SF-12 gegenüber Baseline zu Woche 48 – indirekte Vergleiche aus RCT	224
4.3.2.1.3.5	Veränderung des HAT-QoL-Score gegenüber Baseline zu Woche 48 – indirekte Vergleiche aus RCT	231
4.3.2.1.3.6	Veränderung des HIVTSQ-Score gegenüber Baseline zu Woche 44 – indirekte Vergleiche aus RCT	247
4.3.2.1.3.7	Mortalität bis Woche 48 – indirekte Vergleiche aus RCT	256
4.3.2.1.3.8	Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 – indirekte Vergleiche aus RCT	260
4.3.2.1.3.9	Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 48 – indirekte Vergleiche aus RCT	266
4.3.2.1.3.10	Unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 48 – indirekte Vergleiche aus RCT	291
4.3.2.1.3.11	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 – indirekte Vergleiche aus RCT	298
4.3.2.1.3.12	Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Therapieabbruch geführt hatten– indirekte Vergleiche aus RCT ..	306
4.3.2.1.3.13	Inzidenz von CDC Klasse 3 Ereignissen bis Woche 48 – indirekte Vergleiche aus RCT	313
4.3.2.1.3.14	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Injektionsstelle bis Woche 48 – indirekte Vergleiche aus RCT	318
4.3.2.1.3.15	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatotoxizität bis Woche 48 – indirekte Vergleiche aus RCT....	323
4.3.2.1.3.16	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48 – indirekte Vergleiche aus RCT.....	327
4.3.2.1.3.17	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag bis Woche 48 – indirekte Vergleiche aus RCT	331
4.3.2.1.3.18	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Verlängerung bis Woche 48 – indirekte Vergleiche aus RCT	338
4.3.2.1.3.19	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropsychiatrische Ereignisse bis Woche 48 – indirekte Vergleiche aus RCT.....	342
4.3.2.1.3.20	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krämpfe bis Woche 48 – indirekte Vergleiche aus RCT	349

4.3.2.1.3.21 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gewichtszunahme bis Woche 48 – indirekte Vergleiche aus RCT	353
4.3.2.1.3.22 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Rhabdomyolyse bis Woche 48 – indirekte Vergleiche aus RCT ..	357
4.3.2.1.3.23 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Pankreatitis bis Woche 48 – indirekte Vergleiche aus RCT	361
4.3.2.1.3.24 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ereignisse, die den Kreatinin-Spiegel beeinflussen bis Woche 48 – indirekte Vergleiche aus RCT.....	365
4.3.2.1.3.25 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ereignisse bzgl. der Sicherheit bei Schwangerschaft bis Woche 48 – indirekte Vergleiche aus RCT	369
4.3.2.1.3.26 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	373
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT...	435
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien	436
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	436
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	436
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	437
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	437
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	439
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	439
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen.....	440
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	440
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen	440
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	441
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	441
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	442
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	442
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	443
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	443
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	444
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	455
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	455
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	455
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	456
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	456
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten	456
4.6 Referenzliste.....	458
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	462

Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	469
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	473
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	476
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	488
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	538
Anhang 4-G : Zusatzanalysen zur Sicherheit/Verträglichkeit der Studie ATLAS-2M.	582
Anhang 4-H : Zusatzanalysen zur Sicherheit/Verträglichkeit der Studie FLAIR.....	583
Anhang 4-I : Zusatzanalysen zur Sicherheit/Verträglichkeit der Studie ATLAS	584

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion für direkte Evidenz	36
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion für einen indirekten Vergleich – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel CAB + RPV Q2M.....	37
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion für einen indirekten Vergleich – Studien mit dem Brückenkomparator CAB + RPV Q1M	38
Tabelle 4-4: Übersicht über Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens pro Endpunkt	40
Tabelle 4-5: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	50
Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion für direkte Evidenz	58
Tabelle 4-7: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion für einen indirekten Vergleich – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel CAB + RPV Q2M.....	59
Tabelle 4-8: Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studienselektion für einen indirekten Vergleich – Studien mit dem Brückenkomparator CAB + RPV Q1M	60
Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86
Tabelle 4-12: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	87
Tabelle 4-13: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	88
Tabelle 4-14: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	90
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	92
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94
Tabelle 4-19: Operationalisierung von Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48.....	97
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	99

Tabelle 4-21: Ergebnisse für Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	100
Tabelle 4-22: Operationalisierung von Viruslast \geq 50 Kopien/ml zu Woche 48	101
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Viruslast \geq 50 Kopien/ml zu Woche 48 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	101
Tabelle 4-24: Ergebnisse für Viruslast \geq 50 Kopien/ml zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	102
Tabelle 4-25: Operationalisierung von Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 48	103
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 48 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	103
Tabelle 4-27: Ergebnisse für Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	104
Tabelle 4-28: Operationalisierung von Veränderung des HAT-QoL-Score gegenüber Baseline zu Woche 48	105
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung des HAT-QoL-Score gegenüber Baseline zu Woche 48 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	105
Tabelle 4-30: Ergebnisse für Veränderung des HAT-QoL-Score gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	107
Tabelle 4-31: Operationalisierung von Veränderung des HIVTSQ-Score gegenüber Baseline zu Woche 48	110
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung des HIVTSQ-Score gegenüber Baseline zu Woche 48 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	110
Tabelle 4-33: Ergebnisse für Veränderung des HIVTSQ-Score gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	111
Tabelle 4-34: Operationalisierung von Mortalität bis Woche 48	113
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität bis Woche 48 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	113
Tabelle 4-36: Ergebnisse für Mortalität bis Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	114
Tabelle 4-37: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen bis Woche 48	115
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	115
Tabelle 4-39: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	116
Tabelle 4-40: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT bis Woche 48	117
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 48 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	117
Tabelle 4-42: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	119

Tabelle 4-43: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis Woche 48.....	125
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 48 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	125
Tabelle 4-45: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	126
Tabelle 4-46: Operationalisierung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bis Woche 48.....	127
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	128
Tabelle 4-48: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	129
Tabelle 4-49: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen bis Woche 48, die zum Therapieabbruch geführt hatten	130
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Therapieabbruch geführt hatten, in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	130
Tabelle 4-51: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Therapieabbruch geführt hatten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	131
Tabelle 4-52: Operationalisierung von Inzidenz von CDC Klasse 3 Ereignissen bis Woche 48.....	132
Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Inzidenz von CDC Klasse 3 Ereignissen bis Woche 48 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	132
Tabelle 4-54: Ergebnisse für Inzidenz von CDC Klasse 3 Ereignissen bis Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	133
Tabelle 4-55: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Reaktionen an der Injektionsstelle bis Woche 48	134
Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Injektionsstelle bis Woche 48 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	134
Tabelle 4-57: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Injektionsstelle bis Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	135
Tabelle 4-58: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Hepatotoxizität bis Woche 48	136
Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatotoxizität bis Woche 48 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	136
Tabelle 4-60: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatotoxizität bis Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	137
Tabelle 4-61: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48.....	138

Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	138
Tabelle 4-63: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	139
Tabelle 4-64: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Hautausschlag bis Woche 48	140
Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag bis Woche 48 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	140
Tabelle 4-66: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag bis Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	141
Tabelle 4-67: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: QT-Verlängerung bis Woche 48	142
Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Verlängerung bis Woche 48 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	142
Tabelle 4-69: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Verlängerung bis Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	143
Tabelle 4-70: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Neuropsychiatrische Ereignisse bis Woche 48	144
Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropsychiatrische Ereignisse bis Woche 48 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	144
Tabelle 4-72: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropsychiatrische Ereignisse bis Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	145
Tabelle 4-73: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Krämpfe bis Woche 48	146
Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krämpfe bis Woche 48 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	146
Tabelle 4-75: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krämpfe bis Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	147
Tabelle 4-76: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Gewichtszunahme bis Woche 48	148
Tabelle 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gewichtszunahme bis Woche 48 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	148
Tabelle 4-78: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gewichtszunahme bis Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	149

Tabelle 4-79: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Rhabdomyolyse bis Woche 48.....	150
Tabelle 4-80: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Rhabdomyolyse bis Woche 48 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	150
Tabelle 4-81: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Rhabdomyolyse bis Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	151
Tabelle 4-82: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Pankreatitis bis Woche 48.....	152
Tabelle 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Pankreatitis bis Woche 48 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	152
Tabelle 4-84: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Pankreatitis bis Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	153
Tabelle 4-85: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Ereignisse, die den Kreatinin-Spiegel beeinflussen, bis Woche 48.....	154
Tabelle 4-86: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ereignisse, die den Kreatinin-Spiegel beeinflussen, bis Woche 48 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	154
Tabelle 4-87: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ereignisse, die den Kreatinin-Spiegel beeinflussen, bis Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	155
Tabelle 4-88: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Ereignisse bzgl. der Sicherheit bei Schwangerschaft bis Woche 48	156
Tabelle 4-89: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ereignisse bzgl. der Sicherheit bei Schwangerschaft bis Woche 48 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	156
Tabelle 4-90: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ereignisse bzgl. der Sicherheit bei Schwangerschaft bis Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	157
Tabelle 4 -91 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	160
Tabelle 4-92: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für ATLAS-2M und alle untersuchten Effektmodifikatoren	163
Tabelle 4-93: Subgruppenergebnisse für Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 48; Subgruppe: Alter – aus RCT	166
Tabelle 4-94: Subgruppenergebnisse für Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 48; Subgruppe: Region – aus RCT.....	167
Tabelle 4-95: Subgruppenergebnisse für Veränderung des HAT-QoL (HIV Medication Total Score) gegenüber Baseline zu Woche 48; Subgruppe: Alter – aus RCT.....	168
Tabelle 4-96: Subgruppenergebnisse für Veränderung des HAT-QoL (HIV Medication Total Score) gegenüber Baseline zu Woche 48; Subgruppe: Region – aus RCT	169

Tabelle 4-97: p-Werte der Interaktionstests für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 48 – aus RCT	171
Tabelle 4-98: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse des Preferred Term „Fatigue“ bis Woche 48; Subgruppe: Ethnizität – aus RCT	172
Tabelle 4-99: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse der System Organ Class „Injury, poisoning and procedural complications“ bis Woche 48; Subgruppe: Alter – aus RCT	173
Tabelle 4-100: Subgruppenergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 48; Subgruppe: Region – aus RCT	175
Tabelle 4-101: Übersicht der Studien inkl. der zugehörigen Quellen zur Bewertung des Zusatznutzens	180
Tabelle 4-102: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT für indirekte Vergleiche	182
Tabelle 4-103: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT für indirekte Vergleiche	183
Tabelle 4-104: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT für indirekte Vergleiche	185
Tabelle 4-105: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT für indirekte Vergleiche	186
Tabelle 4-106: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche	187
Tabelle 4-107: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT für indirekte Vergleiche	189
Tabelle 4-108: Charakterisierung der Interventionen – RCT für indirekte Vergleiche	191
Tabelle 4-109: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT für indirekte Vergleiche	193
Tabelle 4-110: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT für indirekte Vergleiche	197
Tabelle 4-111: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	198
Tabelle 4-112: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	200
Tabelle 4-113: Operationalisierung von Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48	201
Tabelle 4-114: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48 in RCT für indirekte Vergleiche	203
Tabelle 4-115: Ergebnisse für Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche	204
Tabelle 4-116: Ergebnisse der Meta-Analyse für Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche	205
Tabelle 4-117: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48	207
Tabelle 4-118: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich für den Endpunkt Viruslast \geq 50 Kopien/ml zu Woche 48 herangezogen wurden	209

Tabelle 4-119: Operationalisierung von Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 48.....	210
Tabelle 4-120: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 48 in RCT für indirekte Vergleiche	211
Tabelle 4-121: Ergebnisse für Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche	212
Tabelle 4-122: Ergebnisse der Meta-Analyse für Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche	213
Tabelle 4-123: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 48.....	215
Tabelle 4-124: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich für den Endpunkt Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 48 herangezogen wurden.....	217
Tabelle 4-125: Operationalisierung von Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 48.....	218
Tabelle 4-126: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 48 in RCT für indirekte Vergleiche	218
Tabelle 4-127: Ergebnisse für Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche	219
Tabelle 4-128: Ergebnisse der Meta-Analyse für Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche.....	220
Tabelle 4-129: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 48	222
Tabelle 4-130: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich für den Endpunkt Veränderung des SF-12 gegenüber Baseline zu Woche 48 herangezogen wurden	224
Tabelle 4-131: Operationalisierung von Veränderung des SF-12 gegenüber Baseline zu Woche 48.....	225
Tabelle 4-132: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung des SF-12 gegenüber Baseline zu Woche 48 in RCT für indirekte Vergleiche	226
Tabelle 4-133: Ergebnisse für Veränderung des SF-12 gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche	227
Tabelle 4-134: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich für den Endpunkt Veränderung des HAT-QoL-Score gegenüber Baseline zu Woche 48 herangezogen wurden.....	231
Tabelle 4-135: Operationalisierung von Veränderung des HAT-QoL-Score gegenüber Baseline zu Woche 48	232
Tabelle 4-136: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung des HAT-QoL-Score gegenüber Baseline zu Woche 48 in RCT für indirekte Vergleiche	233
Tabelle 4-137: Ergebnisse für Veränderung des HAT-QoL-Score gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche	234

Tabelle 4-138: Ergebnisse der Meta-Analyse für Veränderung des HAT-QoL-Score gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche	239
Tabelle 4-139: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Veränderung des HAT-QoL-Score gegenüber Baseline zu Woche 48	245
Tabelle 4-140: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich für den Endpunkt Veränderung des HIVTSQ-Score gegenüber Baseline zu Woche 44 herangezogen wurden	247
Tabelle 4-141: Operationalisierung von Veränderung des HIVTSQ-Score gegenüber Baseline zu Woche 44	248
Tabelle 4-142: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung des HIVTSQ-Score gegenüber Baseline zu Woche 44 in RCT für indirekte Vergleiche	249
Tabelle 4-143: Ergebnisse für Veränderung des HIVTSQ-Score gegenüber Baseline zu Woche 44 aus RCT für indirekte Vergleiche	250
Tabelle 4-144: Ergebnisse der Meta-Analyse für Veränderung des HIVTSQ-Score gegenüber Baseline zu Woche 44 aus RCT für indirekte Vergleiche	252
Tabelle 4-145: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Veränderung des HIVTSQ-Score gegenüber Baseline zu Woche 48	255
Tabelle 4-146: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich für den Endpunkt Mortalität bis Woche 48 herangezogen wurden.....	256
Tabelle 4-147: Operationalisierung von Mortalität bis Woche 48.....	257
Tabelle 4-148: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität bis Woche 48 in RCT für indirekte Vergleiche	257
Tabelle 4-149: Ergebnisse für Mortalität bis Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche..	258
Tabelle 4-150: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 herangezogen wurden.....	260
Tabelle 4-151: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen bis Woche 48.....	261
Tabelle 4-152: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 in RCT für indirekte Vergleiche	261
Tabelle 4-153: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche	262
Tabelle 4-154: Ergebnisse der Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche	263
Tabelle 4-155: Ergebnis des indirekten Vergleichs für unerwünschte Ereignisse bis Woche 48.....	265
Tabelle 4-156: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 48 herangezogen wurden	266
Tabelle 4-157: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT bis Woche 48.....	267

Tabelle 4-158: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 48 in RCT für indirekte Vergleiche	268
Tabelle 4-159: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche	269
Tabelle 4-160: Ergebnisse der Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche.....	277
Tabelle 4-161: Ergebnis des indirekten Vergleichs für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 48	287
Tabelle 4-162: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 48 herangezogen wurden	291
Tabelle 4-163: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis Woche 48.....	292
Tabelle 4-164: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 48 in RCT für indirekte Vergleiche	292
Tabelle 4-165: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche	293
Tabelle 4-166: Ergebnisse der Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche	294
Tabelle 4-167: Ergebnis des indirekten Vergleichs für unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 48.....	296
Tabelle 4-168: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 herangezogen wurden	298
Tabelle 4-169: Operationalisierung von schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 48.....	299
Tabelle 4-170: Bewertung des Verzerrungspotenzials für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 in RCT für indirekte Vergleiche	300
Tabelle 4-171: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche	301
Tabelle 4-172: Ergebnisse der Meta-Analyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche.....	302
Tabelle 4-173: Ergebnis des indirekten Vergleichs für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 48	304
Tabelle 4-174: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Therapieabbruch geführt hatten, herangezogen wurden	306
Tabelle 4-175: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen bis Woche 48, die zum Therapieabbruch geführt hatten.....	307
Tabelle 4-176: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Therapieabbruch geführt hatten, in RCT für indirekte Vergleiche	307

Tabelle 4-177: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Therapieabbruch geführt hatten, aus RCT für indirekte Vergleiche	308
Tabelle 4-178: Ergebnisse der Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Therapieabbruch geführt hatten, aus RCT für indirekte Vergleiche	309
Tabelle 4-179: Ergebnis des indirekten Vergleichs für unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Therapieabbruch geführt hatten	311
Tabelle 4-180: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich für den Endpunkt Inzidenz von CDC Klasse 3 Ereignissen bis Woche 48 herangezogen wurden	313
Tabelle 4-181: Operationalisierung von Inzidenz von CDC Klasse 3 Ereignissen bis Woche 48.....	314
Tabelle 4-182: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Inzidenz von CDC Klasse 3 Ereignissen bis Woche 48 in RCT für indirekte Vergleiche	315
Tabelle 4-183: Ergebnisse für Inzidenz von CDC Klasse 3 Ereignissen bis Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche.....	316
Tabelle 4-184: 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 48 herangezogen wurden.....	318
Tabelle 4-185: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Reaktionen an der Injektionsstelle bis Woche 48	319
Tabelle 4-186: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Injektionsstelle bis Woche 48 in RCT für indirekte Vergleiche	320
Tabelle 4-187: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Injektionsstelle bis Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche.....	321
Tabelle 4-188: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatotoxizität bis Woche 48 herangezogen wurden.....	323
Tabelle 4-189: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Hepatotoxizität bis Woche 48	324
Tabelle 4-190: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatotoxizität bis Woche 48 in RCT für indirekte Vergleiche	324
Tabelle 4-191: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatotoxizität bis Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche.....	325
Tabelle 4-192: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48 herangezogen wurden.....	327
Tabelle 4-193: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48	328
Tabelle 4-194: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48 in RCT für indirekte Vergleiche	328

Tabelle 4-195: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche.....	329
Tabelle 4-196: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag bis Woche 48 herangezogen wurden	331
Tabelle 4-197: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Hautausschlag bis Woche 48	332
Tabelle 4-198: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag bis Woche 48 in RCT für indirekte Vergleiche.....	332
Tabelle 4-199: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag bis Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche	333
Tabelle 4-200: Ergebnisse der Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag bis Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche	334
Tabelle 4-201: Ergebnis des indirekten Vergleichs für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag bis Woche 48	336
Tabelle 4-202: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Verlängerung bis Woche 48 herangezogen wurden.....	338
Tabelle 4-203: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: QT-Verlängerung bis Woche 48	339
Tabelle 4-204: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Verlängerung bis Woche 48 in RCT für indirekte Vergleiche ...	339
Tabelle 4-205: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT- Verlängerung bis Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche	340
Tabelle 4-206: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropsychiatrische Ereignisse bis Woche 48 herangezogen wurden	342
Tabelle 4-207: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Neuropsychiatrische Ereignisse bis Woche 48	343
Tabelle 4-208: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropsychiatrische Ereignisse bis Woche 48 in RCT für indirekte Vergleiche	343
Tabelle 4-209: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropsychiatrische Ereignisse bis Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche.....	344
Tabelle 4-210: Ergebnisse der Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropsychiatrische Ereignisse bis Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche	345
Tabelle 4-211: Ergebnis des indirekten Vergleichs für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropsychiatrische Ereignisse bis Woche 48.....	347
Tabelle 4-212: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krämpfe bis Woche 48 herangezogen wurden	349

Tabelle 4-213: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Krämpfe bis Woche 48	350
Tabelle 4-214: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krämpfe bis Woche 48 in RCT für indirekte Vergleiche.....	350
Tabelle 4-215: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krämpfe bis Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche	351
Tabelle 4-216: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gewichtszunahme bis Woche 48 herangezogen wurden	353
Tabelle 4-217: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Gewichtszunahme bis Woche 48	354
Tabelle 4-218: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gewichtszunahme bis Woche 48 in RCT für indirekte Vergleiche ..	354
Tabelle 4-219: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gewichtszunahme bis Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche.....	355
Tabelle 4-220: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Rhabdomyolyse bis Woche 48 herangezogen wurden	357
Tabelle 4-221: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Rhabdomyolyse bis Woche 48.....	358
Tabelle 4-222: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Rhabdomyolyse bis Woche 48 in RCT für indirekte Vergleiche	358
Tabelle 4-223: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Rhabdomyolyse bis Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche	359
Tabelle 4-224: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Pankreatitis bis Woche 48 herangezogen wurden	361
Tabelle 4-225: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Pankreatitis bis Woche 48.....	362
Tabelle 4-226: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Pankreatitis bis Woche 48 in RCT für indirekte Vergleiche	362
Tabelle 4-227: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Pankreatitis bis Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche	363
Tabelle 4-228: 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 48 herangezogen wurden.....	365
Tabelle 4-229: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Ereignisse, die den Kreatinin-Spiegel beeinflussen bis Woche 48.....	366
Tabelle 4-230: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ereignisse, die den Kreatinin-Spiegel beeinflussen bis Woche 48 in RCT für indirekte Vergleiche.....	366

Tabelle 4-231: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ereignisse, die den Kreatinin-Spiegel beeinflussen bis Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche	367
Tabelle 4-232: 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 48 herangezogen wurden.....	369
Tabelle 4-233: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Ereignisse bzgl. der Sicherheit bei Schwangerschaft bis Woche 48	370
Tabelle 4-234: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ereignisse bzgl. der Sicherheit bei Schwangerschaft bis Woche 48 in RCT für indirekte Vergleiche.....	370
Tabelle 4-235: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ereignisse bzgl. der Sicherheit bei Schwangerschaft bis Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche	371
Tabelle 4-236 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen aus RCT für indirekte Vergleiche	375
Tabelle 4-237: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt aus RCT für indirekte Vergleiche.....	379
Tabelle 4-238: Subgruppenergebnisse für Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48 – Studie FLAIR; Subgruppe: Ethnizität – aus RCT für indirekte Vergleiche.....	382
Tabelle 4-239: p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48 – aus RCT für indirekte Vergleiche	383
Tabelle 4-240: p-Werte der Interaktionstests des indirekten Vergleichs für Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48 – aus RCT für indirekte Vergleiche	383
Tabelle 4-241: p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für Viruslast \geq 50 Kopien/ml zu Woche 48 – aus RCT für indirekte Vergleiche	384
Tabelle 4-242: Subgruppenergebnisse für Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 48 – Studien FLAIR und ATLAS; Subgruppe: Region – aus RCT für indirekte Vergleiche	386
Tabelle 4-243: p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 48 – aus RCT für indirekte Vergleiche	387
Tabelle 4-244: p-Werte der Interaktionstests des indirekten Vergleichs für Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 48 – aus RCT für indirekte Vergleiche..	387
Tabelle 4-245: Subgruppenergebnisse für Veränderung des SF-12 (Physical Component Score) gegenüber Baseline zu Woche 48 – Studie FLAIR; Subgruppe: Alter – aus RCT für indirekte Vergleiche	389
Tabelle 4-246: Subgruppenergebnisse für Veränderung des SF-12 (Physical Component Score) gegenüber Baseline zu Woche 48 – Studie FLAIR; Subgruppe: Ethnizität – aus RCT für indirekte Vergleiche.....	390

Tabelle 4-247: Subgruppenergebnisse für Veränderung des SF-12 (Physical Component Score) gegenüber Baseline zu Woche 48 – Studie ATLAS; Subgruppe: Baseline Third Agent – aus RCT für indirekte Vergleiche.....	391
Tabelle 4-248: Subgruppenergebnisse für Veränderung des HAT-QoL (Life Satisfaction Total Score) gegenüber Baseline zu Woche 48 – Studie FLAIR; Subgruppe: Region – aus RCT für indirekte Vergleiche.....	393
Tabelle 4-249: Subgruppenergebnisse für Veränderung des HAT-QoL (HIV Medication Total Score) gegenüber Baseline zu Woche 48 – Studie FLAIR; Subgruppe: Alter – aus RCT für indirekte Vergleiche.....	394
Tabelle 4-250: p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für Veränderung des HAT-QoL-Score zu Woche 48 – aus RCT für indirekte Vergleiche.....	395
Tabelle 4-251: p-Werte der Interaktionstests des indirekten Vergleichs für Veränderung des HAT-QoL-Score zu Woche 48 – aus RCT für indirekte Vergleiche.....	396
Tabelle 4-252: Subgruppenergebnisse für Veränderung des HIVTSQ-Score gegenüber Baseline zu Woche 48 – Studien FLAIR und ATLAS; Subgruppe: Alter – aus RCT für indirekte Vergleiche.....	398
Tabelle 4-253: Subgruppenergebnisse für Veränderung des HIVTSQ gegenüber Baseline zu Woche 48 – Studie ATLAS; Subgruppe: Geschlecht – aus RCT für indirekte Vergleiche.....	399
Tabelle 4-254: Subgruppenergebnisse für Veränderung des HIVTSQ gegenüber Baseline zu Woche 48 – Studie ATLAS; Subgruppe: Baseline Third Agent – aus RCT für indirekte Vergleiche.....	400
Tabelle 4-255: p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für Veränderung des HIVTSQ-Score zu Woche 48 – aus RCT für indirekte Vergleiche.....	401
Tabelle 4-256: p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 – aus RCT für indirekte Vergleiche.....	403
Tabelle 4-257: p-Werte der Interaktionstests des indirekten Vergleichs für unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 – aus RCT für indirekte Vergleiche.....	403
Tabelle 4-258: Ergebnisse der Interaktionstests der Einzelstudien für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 48 – aus RCT für indirekte Vergleiche.....	405
Tabelle 4-259: p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 48; Studien FLAIR und ATLAS – aus RCT für indirekte Vergleiche.....	407
Tabelle 4-260: p-Werte der Interaktionstests des indirekten Vergleichs für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 48 – aus RCT für indirekte Vergleiche.....	408
Tabelle 4-261: Ergebnis des indirekten Vergleichs für den Preferred Term „Dizziness“ bis Woche 48; Subgruppen: Geschlecht - aus RCT für indirekte Vergleiche.....	409
Tabelle 4-262: Ergebnis des indirekten Vergleichs für den Preferred Term „Dizziness“ bis Woche 48; Subgruppen: Region - aus RCT für indirekte Vergleiche.....	410
Tabelle 4-263: p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 48 – aus RCT für indirekte Vergleiche.....	412

Tabelle 4-264: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 48; Subgruppenfaktor: Region - aus RCT für indirekte Vergleiche	413
Tabelle 4-265: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 48; Subgruppenfaktor: Region - aus RCT für indirekte Vergleiche	414
Tabelle 4-266: p-Werte der Interaktionstests des indirekten Vergleichs für unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 48 – aus RCT für indirekte Vergleiche.....	418
Tabelle 4-267: Subgruppenergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 – Studie ATLAS; Subgruppe: Ethnizität – aus RCT für indirekte Vergleiche.....	419
Tabelle 4-268: p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 – aus RCT für indirekte Vergleiche	420
Tabelle 4-269: p-Werte der Interaktionstests des indirekten Vergleichs für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 – aus RCT für indirekte Vergleiche	420
Tabelle 4-270: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Therapieabbruch geführt hatten – Studie ATLAS; Subgruppe: Region – aus RCT für indirekte Vergleiche	421
Tabelle 4-271: p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Therapieabbruch geführt hatten – aus RCT für indirekte Vergleiche	422
Tabelle 4-272: p-Werte der Interaktionstests des indirekten Vergleichs für unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Therapieabbruch geführt hatten – aus RCT für indirekte Vergleiche	422
Tabelle 4-273: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Injektionsstelle bis Woche 48 – Studien FLAIR und ATLAS; alle Subgruppen – aus RCT für indirekte Vergleiche	424
Tabelle 4-274: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag bis Woche 48 – Studie FLAIR; Subgruppe: Alter – aus RCT für indirekte Vergleiche	427
Tabelle 4-275: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag bis Woche 48 – Studie FLAIR; Subgruppe: Geschlecht – aus RCT für indirekte Vergleiche.....	428
Tabelle 4-276: p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag bis Woche 48 – aus RCT für indirekte Vergleiche	429
Tabelle 4-277: p-Werte der Interaktionstests des indirekten Vergleichs für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag bis Woche 48 – aus RCT für indirekte Vergleiche	429
Tabelle 4-278: Ergebnis des indirekten Vergleichs für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag bis Woche 48; Subgruppen: Region - aus RCT für indirekte Vergleiche	430
Tabelle 4-279: p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropsychiatrische Ereignisse bis Woche 48 – aus RCT für indirekte Vergleiche.....	432

Tabelle 4-280: p-Werte der Interaktionstests des indirekten Vergleichs für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropsychiatrische Ereignisse bis Woche 48 – aus RCT für indirekte Vergleiche.....	432
Tabelle 4-281: Übersicht der Studien inkl. der zugehörigen Quellen zur Bewertung des Zusatznutzens	435
Tabelle 4-282: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	437
Tabelle 4-283: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	437
Tabelle 4-284: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	438
Tabelle 4-285: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	438
Tabelle 4-286: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	441
Tabelle 4-287: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	441
Tabelle 4-288: Übersicht über Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens pro Endpunkt	445
Tabelle 4-289: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	455
Tabelle 4-290 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ATLAS-2M	489
Tabelle 4-291 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie FLAIR.....	507
Tabelle 4-292 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ATLAS	522
Tabelle 4-293 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ATLAS-2M	539
Tabelle 4-294 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie FLAIR	551
Tabelle 4-295 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ATLAS	563

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit CAB + RPV Q2M für indirekte Vergleiche	85
Abbildung 3: Snapshot-Algorithmus	98
Abbildung 4: Verlauf der absoluten Werte des HAT-QoL Life Satisfaction Total Score im Studienverlauf [Mittelwert ± Standardabweichung]	108
Abbildung 5: Verlauf der absoluten Werte des HAT-QoL HIV Medication Total Score im Studienverlauf [Mittelwert ± Standardabweichung]	108
Abbildung 6: Verlauf der absoluten Werte des HAT-QoL Disclosure Worries Total Score im Studienverlauf [Mittelwert ± Standardabweichung]	109
Abbildung 7: Verlauf der absoluten Werte des HIVTSQ-Score im Studienverlauf [Mittelwert ± Standardabweichung]	112
Abbildung 8: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien für indirekte Vergleiche	184
Abbildung 9: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48	200
Abbildung 10: Snapshot-Algorithmus	202
Abbildung 11: Meta-Analyse für Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche; CAB+RPV Q1M vs. CAR	206
Abbildung 12: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 48	209
Abbildung 13: Meta-Analyse für Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche; CAB+RPV Q1M vs. CAR	214
Abbildung 14: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 48	217
Abbildung 15: Meta-Analyse für Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche; CAB+RPV Q1M vs. CAR	221
Abbildung 16: Verlauf der absoluten Werte des SF-12 Mental Component Score im Studienverlauf (oben: FLAIR, unten: ATLAS) [Mittelwert ± Standardabweichung]	228
Abbildung 17: Verlauf der absoluten Werte des SF-12 Physical Component Score im Studienverlauf (oben: FLAIR, unten: ATLAS) [Mittelwert ± Standardabweichung]	229
Abbildung 18: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt Veränderung des HAT-QoL-Score gegenüber Baseline zu Woche 48	231
Abbildung 19: Verlauf der absoluten Werte des HAT-QoL Life Satisfaction Total Score im Studienverlauf (oben: FLAIR, unten: ATLAS) [Mittelwert ± Standardabweichung]	236
Abbildung 20: Verlauf der absoluten Werte des HAT-QoL HIV Medication Total Score im Studienverlauf (oben: FLAIR, unten: ATLAS) [Mittelwert ± Standardabweichung]	237

Abbildung 21: Verlauf der absoluten Werte des HAT-QoL Disclosure Worries Total Score im Studienverlauf (oben: FLAIR, unten: ATLAS) [Mittelwert \pm Standardabweichung]	238
Abbildung 22: Meta-Analyse für Veränderung des HAT-QoL-Score (Life Satisfaction Total Score) gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche; CAB+RPV Q1M vs. CAR	241
Abbildung 23: Meta-Analyse für Veränderung des HAT-QoL-Score (HIV Medication Total Score) gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche; CAB+RPV Q1M vs. CAR	242
Abbildung 24: Meta-Analyse für Veränderung des HAT-QoL-Score (Disclosure Worries Total Score) gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche; CAB+RPV Q1M vs. CAR	243
Abbildung 25: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt Veränderung des HIVTSQ-Score gegenüber Baseline zu Woche 44	247
Abbildung 26: Verlauf der absoluten Werte des HIVTSQ im Studienverlauf (oben: FLAIR, unten: ATLAS) [Mittelwert \pm Standardabweichung]	251
Abbildung 27: Meta-Analyse für Veränderung des HIVTSQ-Score gegenüber Baseline zu Woche 44 aus RCT für indirekte Vergleiche; CAB+RPV Q1M vs. CAR	253
Abbildung 28: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt Mortalität bis Woche 48	256
Abbildung 29: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse bis Woche 48	260
Abbildung 30: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche; CAB+RPV Q1M vs. CAR	264
Abbildung 31: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 48	266
Abbildung 32: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 48	291
Abbildung 33: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche; CAB+RPV Q1M vs. CAR	295
Abbildung 34: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 48	298
Abbildung 35: Meta-Analyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche; CAB+RPV Q1M vs. CAR	303
Abbildung 36: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Therapieabbruch geführt hatten	306
Abbildung 37: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Therapieabbruch geführt hatten, aus RCT für indirekte Vergleiche; CAB+RPV Q1M vs. CAR	310
Abbildung 38: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt Inzidenz von CDC Klasse 3 Ereignissen bis Woche 48	313

Abbildung 39: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Injektionsstelle bis Woche 48.....	318
Abbildung 40: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatotoxizität bis Woche 48.....	323
Abbildung 41: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48.....	327
Abbildung 42: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag bis Woche 48.....	331
Abbildung 43: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag bis Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche; CAB+RPV Q1M vs. CAR.....	335
Abbildung 44: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Verlängerung bis Woche 48.....	338
Abbildung 45: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropsychiatrische Ereignisse bis Woche 48.....	342
Abbildung 46: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropsychiatrische Ereignisse bis Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche; CAB+RPV Q1M vs. CAR.....	346
Abbildung 47: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krämpfe bis Woche 48.....	349
Abbildung 48: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gewichtszunahme bis Woche 48.....	353
Abbildung 49: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Rhabdomyolyse bis Woche 48.....	357
Abbildung 50: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Pankreatitis bis Woche 48.....	361
Abbildung 51: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ereignisse, die den Kreatinin-Spiegel beeinflussen bis Woche 48.....	365
Abbildung 52: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ereignisse bzgl. der Sicherheit bei Schwangerschaft bis Woche 48.....	369
Abbildung 53: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche; CAB + RPV Q1M versus CAR – Nordamerika.....	415
Abbildung 54: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche; CAB + RPV Q1M versus CAR – Europa.....	416
Abbildung 55: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche; CAB + RPV Q1M versus CAR – Sonstige.....	417
Abbildung 56 (Anhang): Flow-Chart der Studie ATLAS-2M.....	506

Abbildung 57 (Anhang): Flow-Chart der Studie FLAIR nach Woche 48 521
Abbildung 58 (Anhang): Flow-Chart der Studie ATLAS nach Woche 48 537

Abkürzungsverzeichnis

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

MMRM	<i>Mixed effect Model Repeat Measurement</i>
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
NNRTI	Nicht-Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
NRTI	Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
PCS	<i>Physical Component Score</i> des SF-12
PI	Protease-Inhibitor
PIN	<i>Perception of Injection</i>
PK	Pharmakokinetik
PRO	<i>Patient Reported Outcome</i>
PT	<i>Preferred Term</i> nach MedDRA
Q1M	einmal monatlich (entspricht der Bezeichnung Q4W)
Q2M	alle zwei Monate (entspricht der Bezeichnung Q8W)
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
RPV	Rilpivirin
SF-12	<i>12-Item Short Form Survey</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	<i>Standardised MedDRA Queries</i>
SOC	<i>System Organ Class</i> nach MedDRA
STE	<i>Surrogate Threshold Effects</i>
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUE	Schwerwiegendes UE
TAF	Tenofoviralfenamid
TDF	Tenofovirdiproxil
TdP	<i>Torsades de Pointes</i>
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	<i>Upper Limit of Normal</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
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 Rilpivirin Injektion (RPV LA, Handelsname Rekambys) wird in einem nachfolgend genauer beschriebenen Therapieregime aus Cabotegravir (CAB) und Rilpivirin (RPV) angewendet. Rilpivirin wird laut bestimmungsgemäßem Gebrauch mit Cabotegravir frei kombiniert. Cabotegravir LA (Handelsname Vocabria) wird wie RPV 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. RPV ist ein Nicht-Nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI), CAB gehört zur Klasse der Integrase-Inhibitoren (INI).

Das Therapieregime wird hier ausschließlich für die zweimonatliche Applikation von RPV und CAB (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 RPV oral 25 mg (in Kombination mit CAB oral, 30 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 RPV LA (900 mg) und CAB LA (600 mg)

sowie aus der

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

Im Falle eines geplanten Versäumens der turnusmäßigen Injektionen von RPV LA und CAB LA im Laufe der Erhaltungsphase um mehr als sieben Tage, kann die orale Therapie mit RPV und CAB (tägliche Einnahme von 25 mg RPV oral zuzüglich 30 mg CAB 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 der Wechsel auf ein alternatives orales Regime empfohlen.

Das vorliegende Modul 4 A ist damit die Basis zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens für RPV LA im Rahmen des bestimmungsmäßigen Gebrauchs, d.h. des Therapieregimes CAB + RPV. Die Rilpivirin-Injektion wird in Kombination mit einer Vocabria-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.

Patientenpopulationen:

Erwachsenen 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 RPV und CAB (Q2M) bewertungsrelevant, da nur diese in Deutschland in Verkehr gebracht wird. Die ebenfalls von der Zulassung umfasste monatliche Injektion von RPV und CAB (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 48
- Viruslast \geq 50 Kopien/ml zu Woche 48
- Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 48

Patient Reported Outcomes (PRO):

- Veränderung des HAT-QoL-Score (*HIV/AIDS targeted quality of life questionnaire*) gegenüber Baseline zu Woche 48
- Veränderung des HIVTSQ-Score (*HIV Treatment Satisfaction Questionnaire*) gegenüber Baseline zu Woche 48

Mortalität:

- Anzahl der Todesfälle bis Woche 48

Sicherheit/Verträglichkeit:

- Mortalität bis Woche 48
- Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48
- Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 48
- Unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 48
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 48
- Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Therapieabbruch geführt hatten

- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48:
 - 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 48

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 insgesamt drei 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 dreier RCT: eine RCT „CAB + RPV Q2M“ vs. „CAB + RPV Q1M“ (Studie ATLAS-2M) sowie zwei RCT „CAB + RPV Q1M“ vs. CAR (Studien ATLAS und FLAIR), die von hoher Qualität sind. Alle drei 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 Begriffe 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 dreier RCT (eine RCT „CAB + RPV Q2M“ vs. „CAB + RPV Q1M“, zwei 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 RPV LA und CAB 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 RPV LA + CAB 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 direkte Evidenz

	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. <ul style="list-style-type: none"> • 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. <ul style="list-style-type: none"> • 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. <ul style="list-style-type: none"> • 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 für antiretroviral vorbehandelte erwachsene Patienten ohne Umstellungsindikation ein indirekter Vergleich zwischen „CAB + RPV Q2M“ und CAR durchgeführt, der auf den Ergebnissen dreier RCT (eine RCT „CAB + RPV Q2M“ vs. „CAB + RPV Q1M“, zwei RCT „CAB + RPV Q1M“ vs. CAR) beruht, die von hoher Qualität sind. Alle drei 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 Rilpivirin LA (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.

Evidenzstufe:

Der Nachweis für den Zusatznutzen beruht auf den Ergebnissen eines indirekten Vergleichs dreier RCT (ATLAS-2M, FLAIR und ATLAS). Die RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATLAS-2M) ist von Evidenzgrad Ib, die Meta-Analyse der beiden Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie als Komparator (ATLAS, FLAIR) entspricht dem höchsten Evidenzgrad Ia. Basierend auf diesem hohen Evidenzgrad wird der indirekte Vergleich durchgeführt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem 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 48	RR: 1,01 [0,95; 1,06], p=0,831	Zusatznutzen nicht belegt
Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 48	RR: 1,10 [0,24; 4,91], p=0,905	Zusatznutzen nicht belegt
Veränderung der CD4+ Zellzahl zu Woche 48	Hedges' g: -0,07 [-0,27; 0,13], p=0,497	Zusatznutzen nicht belegt
Veränderung des HAT-QoL zu Woche 48		
Life Satisfaction Total Score	Hedges' g: 0,03 [-0,16; 0,23], p=0,732	Zusatznutzen nicht belegt
HIV Medication Total Score	- ^c	Zusatznutzen nicht belegt
Disclosure Worries Total Score	- ^c	Zusatznutzen nicht belegt
Veränderung des HIVTSQ-Score zu Woche 48	- ^c	Zusatznutzen nicht belegt
Mortalität bis Woche 48	wegen sehr weniger Ereignisse kein indirekter Vergleich durchgeführt	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48	- ^c	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 48 ^b		
SOC: General disorders and administration site conditions	RR: 10,40 [7,85; 13,77], p<0,001	Zusatznutzen nicht belegt ^d
PT: Asthenia	RR: 24,65 [3,74; 162,36], p=0,001	Zusatznutzen nicht belegt ^e
PT: Myalgia	RR: 3,85 [1,10; 13,52], p=0,036	Zusatznutzen nicht belegt ^e
SOC: Nervous system disorders	RR: 1,63 [1,03; 2,57], p=0,037	Zusatznutzen nicht belegt ^f
PT: Dizziness	RR: 3,37 [1,06; 10,74], p=0,039	Zusatznutzen nicht belegt ^e
weiblich	RR: 0,20 [0,01; 4,74], p=0,321	
männlich	RR: 7,03 [1,60; 30,83], p=0,010	
Nordamerika	RR: 22,56 [2,59; 196,55], p=0,005	
Europa	RR: 1,88 [0,31; 11,39], p=0,493	
Sonstige	RR: 0,11 [0,004; 2,84], p=0,184	

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

SOC: Injury, poisoning and procedural complications	RR: 0,53 [0,32; 0,90], p=0,017	Zusatznutzen nicht belegt ^f
SOC: Immune system disorders	RR: 3,91 [1,04; 14,66], p=0,043	Zusatznutzen nicht belegt ^f
Unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 48	RR: 1,20 [0,62; 2,29], p=0,591	Zusatznutzen nicht belegt
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 48	RR: 1,91 [0,77; 4,73], p=0,159	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Therapieabbruch geführt hatten	RR: 2,00 [0,63; 6,36], p=0,242	Zusatznutzen nicht belegt
Inzidenz von CDC Klasse 3 Ereignissen bis Woche 48	wegen sehr weniger Ereignisse kein indirekter Vergleich durchgeführt	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Reaktionen an der Injektionsstelle	kein indirekter Vergleich durchgeführt	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Hepatotoxizität	wegen sehr weniger Ereignisse kein indirekter Vergleich durchgeführt	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Hypersensitivitätsreaktionen	wegen sehr weniger Ereignisse kein indirekter Vergleich durchgeführt	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Hautausschlag	Nordamerika Europa Sonstige RR: 0,81 [0,29; 2,27], p=0,691 RR: 1,07 [0,18; 6,45], p=0,941 RR: 0,46 [0,08; 2,72], p=0,388 RR: 1,11 [0,15; 8,07], p=0,922	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: QT-Verlängerung	wegen sehr weniger Ereignisse kein indirekter Vergleich durchgeführt	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Neuropsychiatrische Ereignisse	RR: 0,97 [0,56; 1,68], p=0,905	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Krämpfe	wegen sehr weniger Ereignisse kein indirekter Vergleich durchgeführt	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Gewichtszunahme	wegen sehr weniger Ereignisse kein indirekter Vergleich durchgeführt	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Rhabdomyolyse	wegen sehr weniger Ereignisse kein indirekter Vergleich durchgeführt	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Pankreatitis	wegen sehr weniger Ereignisse kein indirekter Vergleich durchgeführt	Zusatznutzen nicht belegt

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

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Ereignisse, die den Kreatininspiegel beeinflussen	wegen sehr weniger Ereignisse kein indirekter Vergleich durchgeführt	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Ereignisse bzgl. der Sicherheit bei Schwangerschaft	wegen sehr weniger Ereignisse kein indirekter Vergleich durchgeführt	Zusatznutzen nicht belegt
<p>^a adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher über den gemeinsamen Brückenkomparator "CAB+RPV Q1M"</p> <p>^b Es werden diejenigen SOC bzw. PT dargestellt, deren Ergebnis auf Ebene der Gesamtstudienpopulation statistisch signifikant ist.</p> <p>^c Das Ergebnis des indirekten Vergleichs ist nicht sinnvoll zu interpretieren, da in der Meta-Analyse von FLAIR und ATLAS hohe Heterogenität vorliegt.</p> <p>^d Erläuterungen zur Einschätzung siehe Text</p> <p>^e Statistisch signifikante Ergebnisse auf PT-Ebene werden nicht im Sinne eines Zusatznutzenbelegs interpretiert, sofern der PT zu einer SOC gehört, die unabhängig bewertet ist bzw. das dazugehörige SOC ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis zeigt</p> <p>^f Einschätzung auf Basis „nicht schwerwiegender Nebenwirkungen“</p> <p>Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q2M = einmal alle zwei Monate, Q1M = monatlich, CAR = current antiretroviral regimen, RR = relatives Risiko, HAT-QoL = HIV/AIDS Targeted Quality of Life, HIVTSQ = HIV Treatment Satisfaction Questionnaire, SOC = System Organ Class, PT = Preferred Term</p>		

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 48“ bewertet. Für diesen Endpunkt bestand in den beiden Studien ATLAS und 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 in beiden Studien 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.

Auch in der Studie ATLAS-2M konnte nach 48 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 RPV LA (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV Q2M) gezeigt, dass das primäre HIV-Therapieziel bei Umstellung auf dieses neuartige, langwirksame Therapieregime über 48 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 erhoben und hier 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 RPV LA (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV Q2M) nicht belegt** ist.

Mortalität:

Es traten in allen drei bewertungsrelevanten Studien nur sehr wenige Todesfälle auf, die insgesamt auch keinerlei Anhaltspunkt für Unterschiede zwischen den Therapien ergeben. Es erübrigte sich damit, sowohl eine Meta-Analyse der Studien ATLAS und FLAIR durchzuführen und auch der indirekte Vergleich war für die Beurteilung nicht erforderlich. Ein **Zusatznutzen für das Arzneimittel RPV LA (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 generell zwischen dem zu bewertenden neuen Arzneimittel RPV LA (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 statistisch signifikanten 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.

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 RPV LA (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV Q2M) gesehen. Diese Unterschiede waren jedoch entweder per se nicht in der Größe, um einen Zusatznutzen oder geringeren Nutzen zu belegen oder sie waren auf PT-Ebene Ereignisse, die weit über 90 % maximal vom Schweregrad 2 waren. Von daher kann nach Auffassung von ViiV Healthcare aus diesen punktuellen Ergebnissen kein Beleg für einen Zusatznutzen (oder das Vorhandensein eines geringeren Nutzens) abgeleitet werden.

Lediglich bezüglich der Ereigniskategorien unerwünschter Ereignisse im Zusammenhang mit den zweimonatlichen Injektionen des neuartigen Arzneimittels RPV LA (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV Q2M), die unter der SOC „*General disorders and administration site disorders*“ kodiert werden und separat unter der Kategorie „unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ dargestellt wurden, ergab sich ein sehr deutlicher Unterschied. Dieser ist strukturell bedingt, da bezüglich der oralen ART solche Ereignisse natürlich nicht auftreten können.

Diese unerwünschten Ereignisse und Reaktionen an der Injektionsstelle traten insgesamt zwar häufig auf. Sie waren jedoch zu > 95 % der Ereignisse maximal vom Schweregrad 2, in keinem einzigen Fall schwerwiegend und sie bildeten sich in ca. 94 % der Ereignisse innerhalb von 14 Tagen zurück. Nur in ca. 1 % der Patienten führten diese Ereignisse zum Studienabbruch. Diese Bewertung 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 % bzw. 86 % der Patienten in ATLAS diese nach 48 Wochen Behandlungsdauer als „komplett akzeptabel“ bzw. „sehr akzeptabel“ ein, in FLAIR waren dies 86 % bzw. 84 %. 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 noch deutlich, was ebenfalls dafür spricht, dass die Patienten die Reaktionen an der Injektionsstelle insbesondere bei längerfristiger Applikation tatsächlich als sehr wenig belastend empfanden.

Der indirekte Vergleich bezüglich der Kategorie unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse „Reaktionen an der Injektionsstelle“ konnte nicht durchgeführt werden, da wegen der oben genannten Strukturunterschiede die Meta-Analyse (mit folglich keinen Ereignissen im Vergleichsarm) nicht berechnet werden konnte. Für die SOC „*General disorders and administration site disorders*“ ist die statistische Analyse inkl. Meta-Analyse für ATLAS und FLAIR und dem indirekten Vergleich durchführbar, da auch weitere, nicht mit Reaktionen der Injektionsstelle unmittelbar oder mittelbar im Zusammenhang stehende unerwünschte Ereignisse (auf PT-Ebene), in diese SOC kodiert werden können. Somit treten hier auch unter der zVT Ereignisse auf, und der Schätzer ist deswegen berechenbar. Aus dem dargestellten Ergebnis ist diesbezüglich zunächst ein Beleg für einen geringeren Nutzen für das neue Arzneimittel RPV LA (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV Q2M) erkennbar.

In der Gesamtschau dieser Ereignisse, insbesondere unter Beachtung der dargestellten Charakteristika als nicht-schwere unerwünschte Ereignisse, die sich weitgehend innerhalb von 14 Tagen zurückbilden, ist kein geringerer Nutzen des neuen Arzneimittels RPV LA (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV Q2M) im Vergleich zur zVT begründet. Dies bestätigen nachdrücklich auch die zusätzlichen Angaben des Patienten zur Akzeptabilität der Schmerzen und Reaktionen an der Injektionsstelle (PIN-Fragebogen, wie zuvor ausgeführt) und 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. Deshalb schätzt ViiV Healthcare ein, dass bezüglich der **Sicherheit/Verträglichkeit ein Zusatznutzen nicht belegt** ist.

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 Rilpivirin LA (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

Rilpivirin LA (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 Rilpivirin LA 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 „seltener Dosierungen“ angegeben. Speziell in Deutschland gaben von 120 befragten HIV-Patienten 45,8 % eine Präferenz für „seltener/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 RPV LA 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 oraler ART möglich ist.

Die in den Studien ATLAS bzw. FLAIR mit 86 % bzw. 91 % einheitlich sehr hohe Patientenpräferenz für die monatliche Injektion von CAB + RPV gegenüber der oralen ART 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 Rilpivirin LA (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 Rilpivirin LA (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV Q2M) finden jedoch auch für diese Patientenpopulation Anwendung. Daher liegt für Rilpivirin LA (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 Rilpivirin LA im Rahmen des neuartige 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 Rilpivirin LA (RPV LA, Handelsname Rekambys) wird in einem nachfolgend genauer beschriebenen Therapieregime aus Cabotegravir (CAB) und Rilpivirin (RPV) angewendet. Rilpivirin wird laut bestimmungsgemäßem Gebrauch mit Cabotegravir frei kombiniert. Cabotegravir LA (Handelsname Vocabria) wird wie RPV 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. RPV ist ein Nicht-Nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI), CAB gehört zur Klasse der Integrase-Inhibitoren (INI).

Das Therapieregime wird hier ausschließlich für die zweimonatliche Applikation von RPV und CAB (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 RPV oral 25 mg (in Kombination mit CAB oral, 30 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 RPV LA (900 mg) und CAB LA (600 mg)

sowie aus der

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

Im Falle eines geplanten Versäumens der turnusmäßigen Injektionen von RPV LA und CAB LA im Laufe der Erhaltungsphase um mehr als sieben Tage, kann die orale Therapie mit RPV und CAB (tägliche Einnahme von 25 mg RPV oral zuzüglich 30 mg CAB 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 der Wechsel auf ein alternatives orales Regime empfohlen.

Das vorliegende Modul 4 A ist damit die Basis zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens für RPV LA im Rahmen des bestimmungsmäßigen Gebrauchs, d.h. des Therapieregimes CAB + RPV. Die Rilpivirin-Injektion wird in Kombination mit einer Vocabria-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.

Patientenpopulationen:

Erwachsenen 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 RPV und CAB (Q2M) bewertungsrelevant, da nur diese in Deutschland in Verkehr gebracht wird. Die ebenfalls von der Zulassung umfasste monatliche Injektion von RPV und CAB (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 48
- Viruslast \geq 50 Kopien/ml zu Woche 48
- Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 48

Patient Reported Outcomes (PRO):

- Veränderung des HAT-QoL-Score (*HIV/AIDS targeted quality of life questionnaire*) gegenüber Baseline zu Woche 48
- Veränderung des HIVTSQ-Score (*HIV Treatment Satisfaction Questionnaire*) gegenüber Baseline zu Woche 48

Mortalität:

- Anzahl der Todesfälle bis Woche 48

Sicherheit/Verträglichkeit:

- Mortalität bis Woche 48
- Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48
- Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 48
- Unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 48
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 48
- Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Therapieabbruch geführt hatten

- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48:
 - 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 48

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 insgesamt drei 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 dreier RCT: eine RCT „CAB + RPV Q2M“ vs. „CAB + RPV Q1M“ (Studie ATLAS-2M) sowie zwei RCT „CAB + RPV Q1M“ vs. CAR (Studien ATLAS und FLAIR), die von hoher Qualität sind. Alle drei 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 Begriffe 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 RPV LA und CAB 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 RPV LA + CAB 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 direkte Evidenz

	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. <ul style="list-style-type: none"> • 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. <ul style="list-style-type: none"> • 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. <ul style="list-style-type: none"> • 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 11.01.2021 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, [Rilpivirin Injektion \(Rekambys®\)](https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-</p></div><div data-bbox=)

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 11.01.2021 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).

Im *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* der WHO (ICTRP) wurde die Suche einen Tag später, am 12.01.2021 durchgeführt, da die Recherchefunktion im ICTRP-Portal am 10.01.2021 und den nachfolgenden Tagen von der WHO aus Anlass der COVID-19-Pandemie nicht freigegeben war.

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 –ergebnissen¹. 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 11.01.2021 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, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

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):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgte anhand der Kriterien der Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 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-Statements⁴ 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
- Klasse der ART-Vortherapie
- Dauer ART-Vortherapie

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 48
- Viruslast \geq 50 Kopien/ml zu Woche 48

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 \geq 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 48

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 / μ l steigt u.a. das Risiko des Auftretens AIDS-definierender Erkrankungen (14).

Lebensqualität:

- Veränderung des SF-12 gegenüber Baseline zu Woche 48

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, ermöglicht es der SF-12, die vom SF-36 bekannten Summen-Scores, den körperlichen und den mentalen Komponenten-Score (*physical component score* (PCS) und *mental component score* (MCS)), zu reproduzieren.

Der SF-12 wurde nicht in allen Studien, die für diese Nutzenbewertung eingeschlossen wurden, erhoben. Ausschließlich für diese Studien können Ergebnisse berichtet werden. Es können keine Ergebnisse im Rahmen eines indirekten Vergleichs dargestellt werden. Der SF-12 liefert daher keinen Beitrag für die Bewertung des Zusatznutzens sondern wird zusätzlich ergänzend für die Studien berichtet, in denen er verwendet wurde.

- Veränderung des HAT-QoL-Score gegenüber Baseline zu Woche 48

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).

- Veränderung des HIVTSQ-Score gegenüber Baseline zu Woche 48

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.

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 48
- Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48
- Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 48
- Unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 48
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 48
- Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Therapieabbruch geführt hatten

- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48:
 - 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 48

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 $\geq 500/\mu\text{l}$ oder $\geq 26\%$ der gesamten Leukozytenzahl
- Klasse 2: CD4+ Zellzahl 200 - 499/ μl oder 14 % bis 25 % der gesamten Leukozytenzahl
- Klasse 3: CD4+ Zellzahl $< 200/\mu\text{l}$ 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 Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ 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

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.

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.

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.

Für jeden Endpunkt werden studienübergreifend Meta-Analysen durchgeführt, sofern zu mehr als einer RCT Ergebnisse vorliegen und diese eine zumindest weitgehend identische Operationalisierung aufweisen. Ergebnisse zu dichotomen Endpunkten werden in den Meta-Analysen mittels relativer Risiken und den zugehörigen 95%-Konfidenzintervallen angegeben und interpretiert. Kontinuierliche Endpunkte werden – sofern geeignete Relevanzschwellen vorliegen – durch Mittelwertsdifferenzen (inklusive deren 95%-Konfidenzintervalle) meta-analytisch zusammengefasst. Bei Fehlen geeigneter Relevanzschwellen werden die Ergebnisse der Meta-Analysen mittels des standardisierten Effektmaßes Hedges' g (und dessen 95%-Konfidenzintervall) dargestellt.

Die Meta-Analysen werden sowohl mit festen als auch mit zufälligen Effekten berechnet. Die Modelle mit festen Effekten folgen der gängigen Inversen-Varianz Methodik, Modelle mit zufälligen Effekten der Methodik von DerSimonian & Laird (19). Die Analyse erfolgte mit der Software *Comprehensive Meta Analysis* (BiostatTM, USA), Version 2.2.064.

Als Basis für die Berechnung der Meta-Analysen werden die adjustierten Effektschätzer und Konfidenzintervallgrenzen herangezogen, die aus den eigens für diese Nutzenbewertung angestellten Zusatzanalysen resultieren (s. (20, 21) sowie Anhang 4-H und Anhang 4-I).

Das Ausmaß der statistischen Heterogenität wird anhand der I^2 -Statistik beurteilt. Hierbei wird ein $I^2 \leq 50\%$ als gering, $> 50 - 75\%$ als mäßig und $\geq 75\%$ als hoch heterogen interpretiert (22). Zusätzlich wird der p-Wert der Q-Statistik angegeben.

Gemäß den Vorgaben des Methodenpapiers 6.0 des IQWiG (23) werden bei Vorliegen von wenigen Studien (hier $n=2$), die zudem homogen bzgl. Studiendesign, Patientenkollektiv und Methodik sind, zur Interpretation des Zusatznutzens die Meta-Analysen mit festen Effekten herangezogen. Im Falle von starker Heterogenität wird zusätzlich zur Berechnung nach DerSimonian & Laird, das Konfidenzintervall nach der Knapp-Hartung-Methode (24) angegeben. Ergebnisse der Knapp-Hartung-Methode wurden mittels der Software R (<https://www.R-project.org/>), Version 3.6.1, und dem zugehörigen Programm-Paket „meta“

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

berechnet. Der Heterogenitätsparameter τ^2 mittels der Paule-Mandel Methode geschätzt wurde (25).

Für die geschilderte Situation (Vorliegen von zwei homogenen RCT) erfolgt in der Situation von Meta-Analysen mit hoher Heterogenität die Interpretation nicht auf Basis der Meta-Analyse, sondern durch eine zusammenfassende Diskussion der Evidenz beider Einzelstudien. Methodisch ist es angezeigt, den eventuellen Übergang von der Betrachtung einer Meta-Analyse mit festen Effekten zu einer mit zufälligen Effekten nicht von der konkreten Heterogenität, sondern von der Studiensituation abhängig zu machen. Zusätzlich ist es jedoch aus methodischen Überlegungen heraus ebenfalls unumstritten, dass die Interpretation einer Meta-Analyse mit festen Effekten bei hoher Heterogenität nicht adäquat ist. (23)

Mittels Forest-Plots werden die Ergebnisse der Meta-Analysen grafisch dargestellt. In diesen Darstellungen sind sowohl die Einzelstudienresultate als auch die gepoolten Schätzer (mit festen und zufälligen Effekten) abgebildet.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

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 / \geq 50 Jahre)
- Geschlecht bei Geburt (männlich / weiblich)
- Ethnizität (weiß / nicht weiß)
- Region (Nordamerika / Europa / Sonstige)

Für die beiden Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen werden, werden zusätzlich die beiden Faktoren „Baseline Viruslast“ (FLAIR) und „Baseline Third Agent“ (ATLAS) analysiert, die jeweils stratifizierende Faktoren bei der Randomisierung waren.

Die oben aufgeführten Subgruppen waren für die beiden Endpunkte der Viruslast (< 50 bzw. \geq 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 (s. (20, 21, 26), Anhang 4-G, Anhang 4-H und Anhang 4-I) 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 (20, 21, 26) bzw. in den entsprechenden Anhängen zu diesem Modul 4A enthalten (Anhang 4-G, Anhang 4-H und Anhang 4-I).

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 Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ 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

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.

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 ist¹².

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

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

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

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, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

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.

- *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. (27) beschrieben und von der *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (28) 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 Brückenkompator 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 Meta-Analyse mit festen Effekten zweier RCT für CAB + RPV Q1M vs. CAR zu einem indirekten Effektschätzer pro Endpunkt für den hier relevanten Vergleich CAB + RPV Q2M vs. CAR führt.

Der indirekte Vergleich nach Bucher wird für alle Endpunkte berechnet, da die Meta-Analyse der beiden RCT mit CAB + RPV Q1M vs. CAR keine hohe Heterogenität ($I^2 < 75\%$) aufweist und somit adäquat interpretierbar ist.

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. Als weiteres Kriterium für die Durchführung des indirekten Vergleichs gilt im Speziellen, dass in der jeweiligen Subgruppe keine hohe Heterogenität für die Meta-Analyse der beiden RCT mit CAB + RPV Q1M vs. CAR ($I^2 < 75\%$) vorliegt. 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 alle 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.

Alle drei 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* (28), 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.

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	Zulassungsstudie (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 = Tenofoviralfenamid					

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 11.01.2021 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.

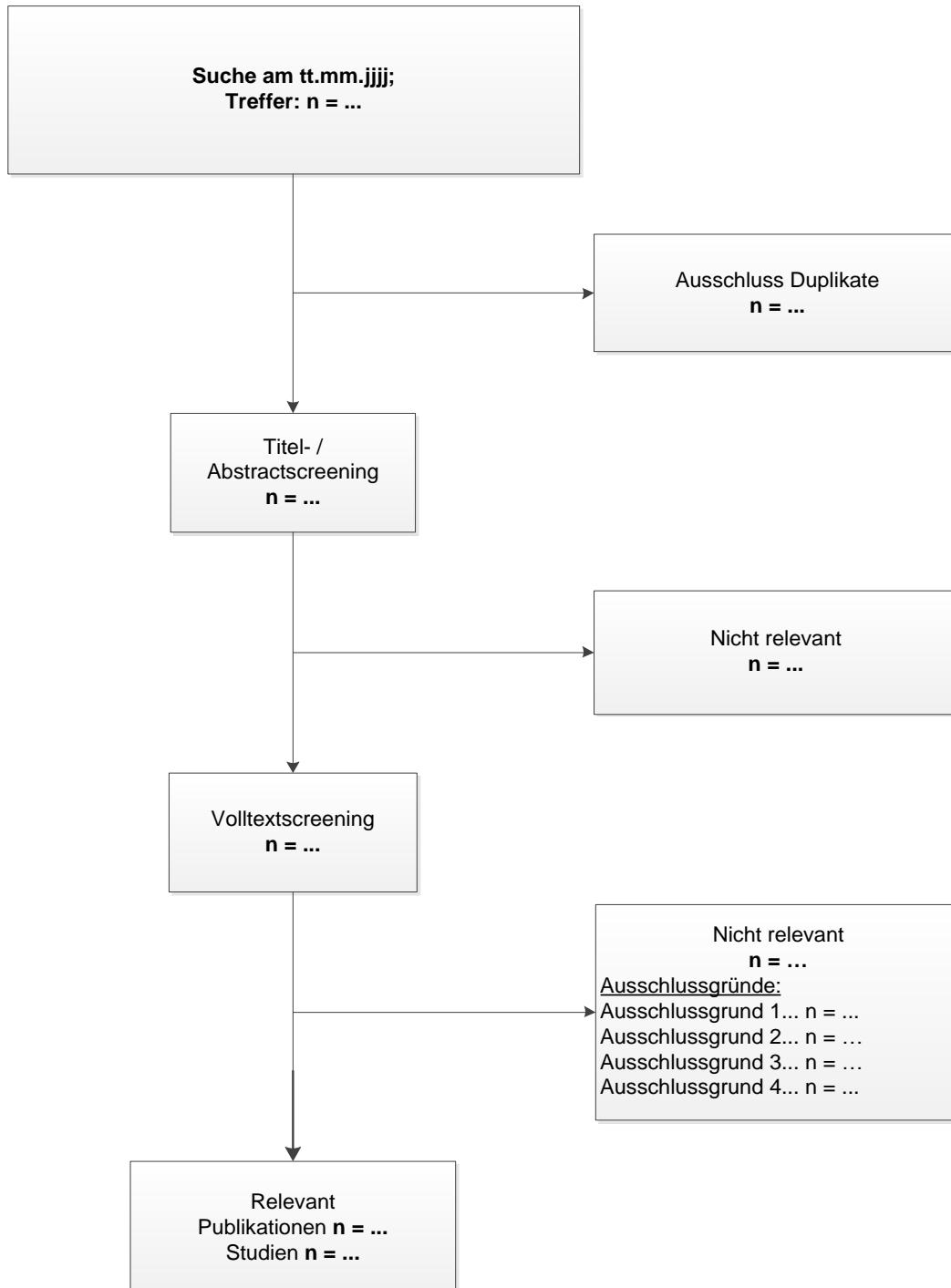
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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.



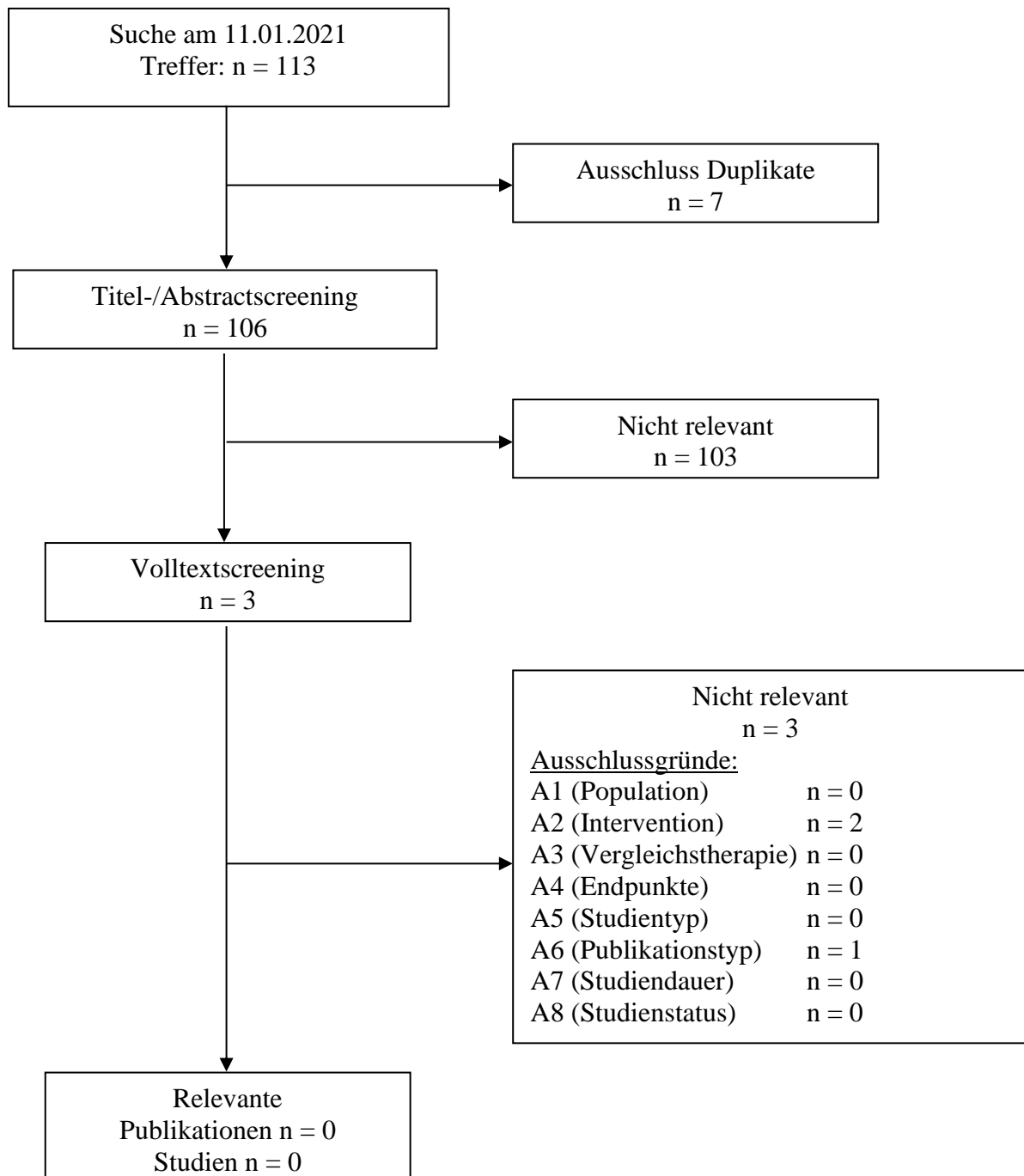


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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.

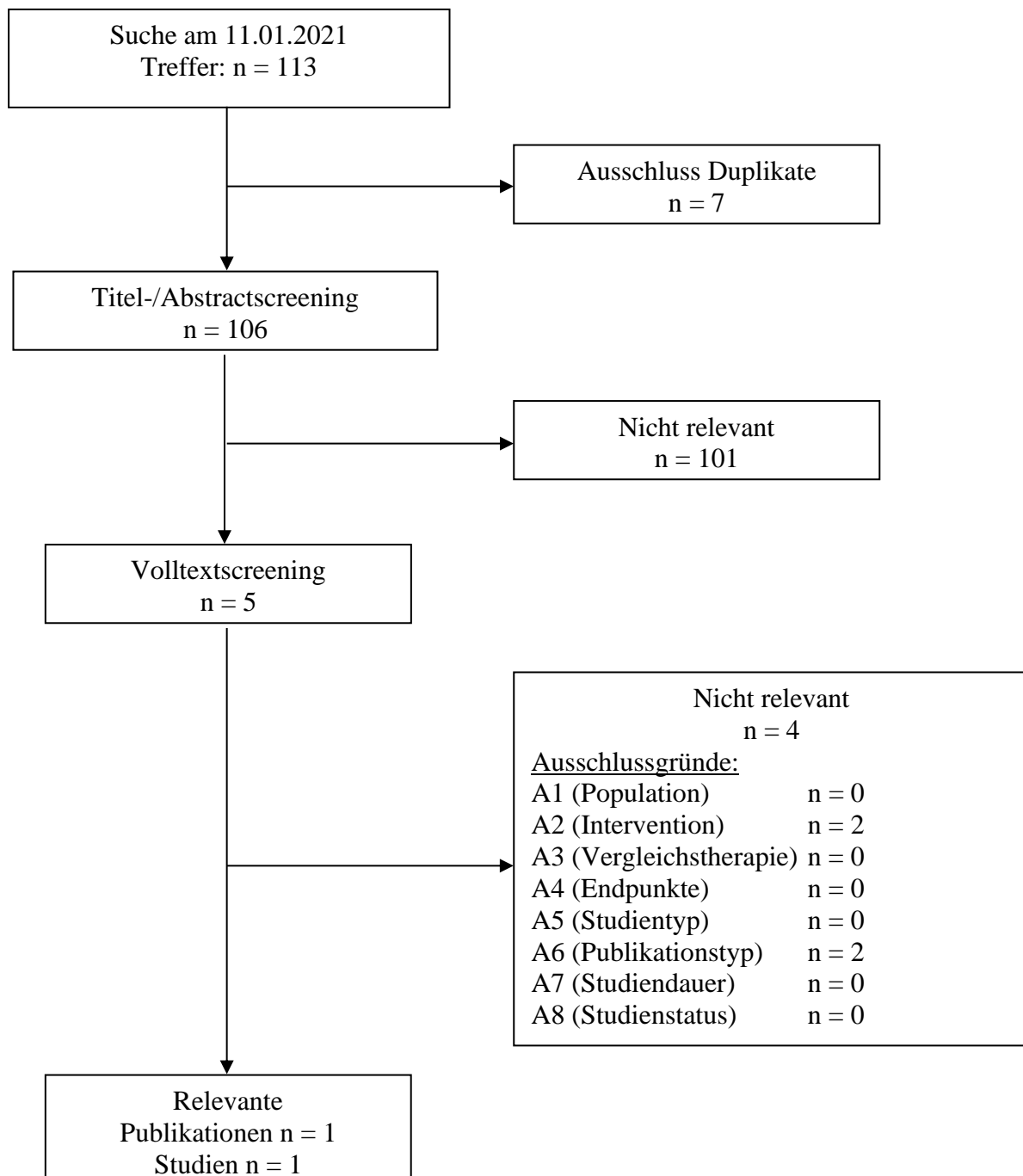


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit CAB + RPV Q2M für indirekte Vergleiche

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 (29) EudraCT 2017-002946-62 (30)	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 11.01.2021 (ClinicalTrials.gov und EU-CTR) bzw. am 12.01.2021 (ICTRP) 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 / Studienergebnisdatenbanken 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 11.01.2021 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 (31)	ja (29, 30)	ja (32)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Tabelle 4-14: 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	weltweit (Argentinien, Australien, Kanada, Frankreich, Deutschland, Italien, Korea, Mexiko, Russland, Südafrika, Spanien, Schweden, USA) seit 10/2017 laufend (letzter Patientenbesuch für 48 Wochen- Auswertung: 06/2019)	Anteil Patienten mit Viruslast \geq 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 \geq 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 Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
ATLAS-2M 207966	<p>Gruppe 1: Patienten, die zuvor mit einer SOC (<i>standard of care</i>) ART behandelt wurden:</p> <p>orale Lead-in Phase (4 Wochen): CAB: 1 × 30 mg Tablette einmal täglich, oral einzunehmen + RPV: 1 × 25 mg Tablette einmal täglich, oral einzunehmen</p> <p>Beginn der Erhaltungsphase (einmalig nach 4 Wochen): CAB: 1 × 600 mg langwirksam, Injektion, intramuskulär + RPV: 1 × 900 mg langwirksam, Injektion, intramuskulär</p> <p>Erhaltungsphase (ab Woche 8): CAB: 1 × 600 mg langwirksam, Injektion, intramuskulär, alle 8 Wochen + RPV: 1 × 900 mg langwirksam, Injektion, intramuskulär, alle 8 Wochen</p> <p>Gruppe 2^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</p>	<p>Gruppe 1: Patienten, die zuvor mit einer SOC (<i>standard of care</i>) ART behandelt wurden:</p> <p>orale Lead-in Phase (4 Wochen): CAB: 1 × 30 mg Tablette einmal täglich, oral einzunehmen + RPV: 1 × 25 mg Tablette einmal täglich, oral einzunehmen</p> <p>Beginn der Erhaltungsphase (einmalig nach 4 Wochen): CAB: 1 × 600 mg langwirksam, Injektion, intramuskulär + RPV: 1 × 900 mg langwirksam, Injektion, intramuskulär</p> <p>Erhaltungsphase (ab Woche 8): CAB: 1 × 400 mg langwirksam, Injektion, intramuskulär, alle 4 Wochen + RPV: 1 × 600 mg langwirksam, Injektion, intramuskulär, alle 4 Wochen</p> <p>Gruppe 2^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</p>	

Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, 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 48 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 Randomisierungssequenz	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 Randomisierungscode. 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 Verzerrungspotenzial 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 48	ja
Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 48	ja
Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 48	ja
Veränderung des SF-12 gegenüber Baseline zu Woche 48	nein ^a
Veränderung des HAT-QoL-Score gegenüber Baseline zu Woche 48	ja
Veränderung des HIVTSQ-Score gegenüber Baseline zu Woche 48	ja
Mortalität bis Woche 48	ja
Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48	ja
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 48	ja
Unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 48	ja
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 48	ja
Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Therapieabbruch geführt hatten	ja
Inzidenz von CDC Klasse 3 Ereignissen bis Woche 48	ja
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Injektionsstelle bis Woche 48	ja
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatotoxizität bis Woche 48	ja
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48	ja
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag bis Woche 48	ja
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Verlängerung bis Woche 48	ja
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropsychiatrische Ereignisse bis Woche 48	ja
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krämpfe bis Woche 48	ja
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gewichtszunahme bis Woche 48	ja
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Rhabdomyolyse bis Woche 48	ja
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Pankreatitis bis Woche 48	ja
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ereignisse, die den Kreatinin-Spiegel beeinflussen, bis Woche 48	ja
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ereignisse bzgl. der Sicherheit bei Schwangerschaft bis Woche 48	ja

^a hier zusätzlich mit aufgeführt, da dieser Endpunkt bei den Studien für den indirekten Vergleich in Abschnitt 4.3.2.1 erhoben wurde.

4.3.1.3.1 Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48 – 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 48

Studie	Operationalisierung
ATLAS-2M	<p>Die Responderate (Rate des virologischen Erfolgs, d.h. VL < 50 Kopien/ml) zu Woche 48 wurde nach dem Snapshot-Algorithmus (der FDA) bestimmt.</p> <p>Die Klassifizierung Responder (virologischer Erfolg) / Non-Responder (virologisches Nichtansprechen) erfolgt durch den letzten verfügbaren Wert der Viruslast im jeweiligen Studienintervall (< 50 Kopien/ml oder \geq 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.</p> <p>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 \geq 50 Kopien/ml war, werden als Non-Responder gezählt.</p> <p>Ein Patient wird auch als Non-Responder gezählt, wenn er seine ART ändert, was laut Protokoll nicht zulässig ist.</p> <p>Im Anschluss an diese Operationalisierung ist der Snapshot-Algorithmus zusätzlich zum besseren Verständnis grafisch dargestellt.</p> <p>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).</p>

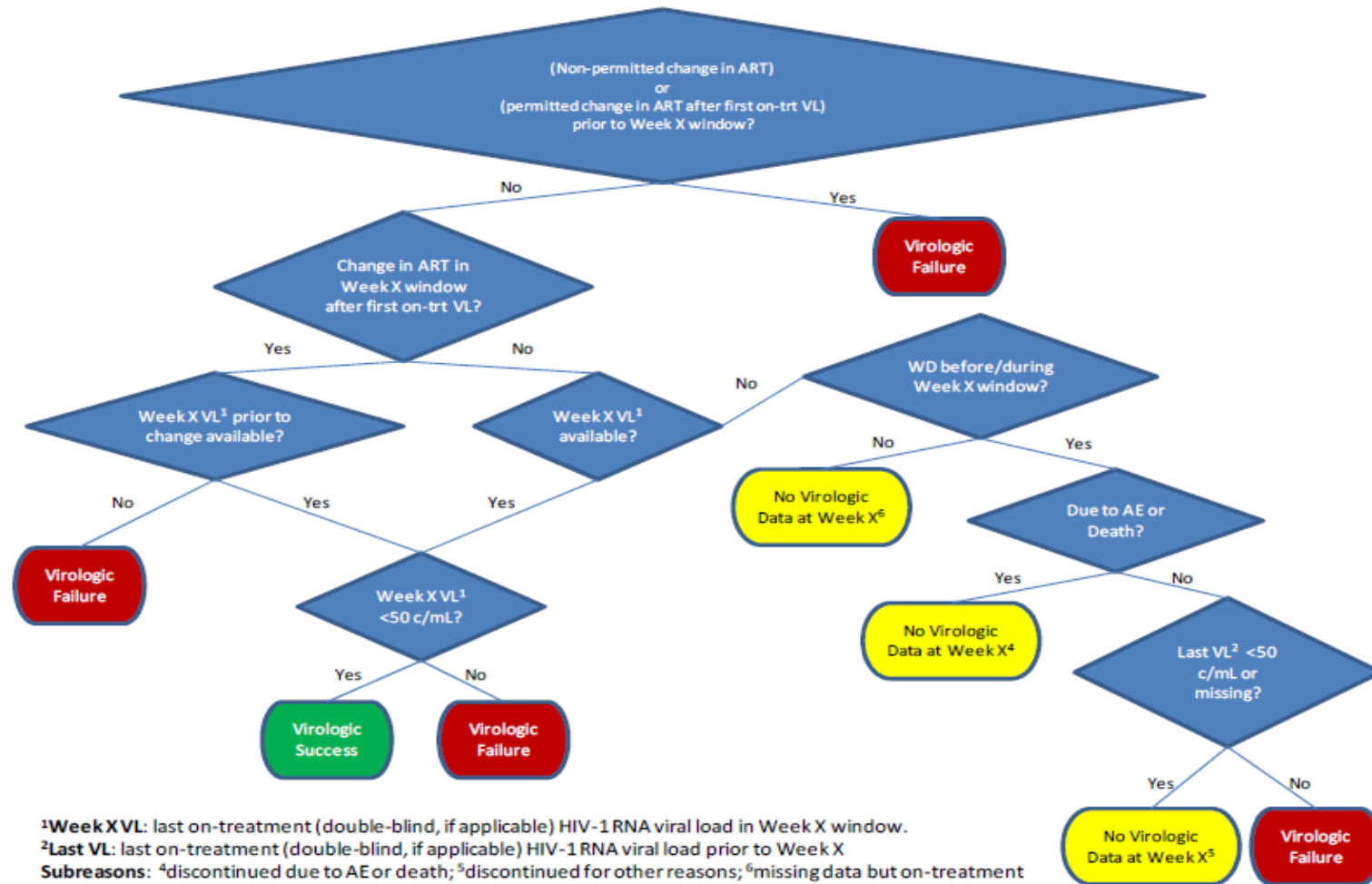


Abbildung 3: Snapshot-Algorithmus

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 48 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 48 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 48 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	306 (94)	300 (92)	1,02 [0,98; 1,07], p=0,369 1,31 [0,73; 2,37], p=0,369 1,83% [-2,16%; 5,83%], p=0,368
Quelle: Tabelle 2.02 in den Zusatzanalysen (26)					
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 über 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 \geq 50 Kopien/ml zu Woche 48 – 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 \geq 50 Kopien/ml zu Woche 48

Studie	Operationalisierung
ATLAS-2M	<p>Die Rate der Patienten mit virologischem Nichtansprechen (\geq 50 Kopien/ml) zu Woche 48 wurde nach dem Snapshot-Algorithmus (der FDA) bestimmt.</p> <p>Die Klassifizierung Responder (virologischer Erfolg) / Non-Responder (virologisches Nichtansprechen) erfolgt durch den letzten verfügbaren Wert der Viruslast im jeweiligen Studienintervall ($<$ 50 Kopien/ml oder \geq 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.</p> <p>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 \geq 50 Kopien/ml war, werden als Non-Responder gezählt.</p> <p>Ein Patient wird auch als Non-Responder gezählt, wenn er seine ART ändert, was laut Protokoll nicht zulässig ist.</p> <p>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).</p>

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

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

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Viruslast \geq 50 Kopien/ml zu Woche 48 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 48 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 48 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	5 (1,5)	5 (1,5)	1,00 [0,29; 3,42], p=1,000 1,00 [0,29; 3,49], p=1,000 0,00% [-1,88%; 1,88%], p=1,000
Quelle: Tabelle 2.01 in den Zusatzanalysen (26)					
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 ca. eineinhalb 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 48 – 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 48

Studie	Operationalisierung
ATLAS-2M	<p>Die CD4+ Zellzahl wurde zu jedem Studienbesuch bestimmt. Dargestellt werden die mittleren Änderungen gegenüber Baseline zu Woche 48.</p> <p>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).</p> <p>Für die mittleren Änderungen werden die Ergebnisse mittels MMRM (<i>Mixed Model for Repeated Measures</i>) angegeben, adjustiert für Visit, Baseline CD4+ Zellzahl und Behandlung×Visit.</p> <p>Zusätzlich wird Hedges' g als standardisiertes Effektmaß angegeben.</p>

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

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

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 48 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 48 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 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Deskriptive Analyse				Adjustierte Analyse: MMRM		
	Baseline		Woche 48		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 48 Mittelwert ± SD [/mm ³]	Mittlere Änderung zu Woche 48 Differenz ^a [95%-KI] [/mm ³] p-Wert	Mittlere Änderung zu Woche 48 Hedges' g Differenz ^a [95%-KI] p-Wert
N	Mittelwert ± SD [/mm ³]	N	Mittelwert ± SD [/mm ³]				
ATLAS-2M							
CAB+RPV Q2M	327	688,6±266,0	305	686,4±263,6	-0,7±150,6	10,23 [-17,44; 37,90]	0,06 [-0,10; 0,22]
CAB+RPV Q1M	327	741,0±288,8	298	715,9±287,4	-19,2±204,9	p=0,468	p=0,442

Quelle: Tabellen 2.03 und 2.04 in den Zusatzanalysen (26)

^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 und Behandlung×Visit.

Die mittlere Zahl der CD4+ Zellen verändert sich bei der zweimonatigen Injektion kaum. Im Q1M-Arm sinkt die mittlere Zahl um knapp 20 Zellen/mm³ ab. 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 48 – 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 Veränderung des HAT-QoL-Score gegenüber Baseline zu Woche 48

Studie	Operationalisierung
ATLAS-2M	<p>Der HAT-QoL (<i>HIV/AIDS Targeted Quality of Life</i>) Fragebogen wurde in dieser Studie anhand seiner Kurzform verwendet und misst anhand von 14 Fragen die Lebensqualität in den folgenden drei Dimensionen: Lebenszufriedenheit (<i>life satisfaction</i>), HIV-Medikamente, Sorgen über das Bekanntwerden der Krankheit (<i>disclosure worries</i>). Für jede Frage wird ein Erinnerungintervall von 4 Wochen verwendet, jede Frage wird mittels einer Likert Skala von 1 (die ganze Zeit) bis 5 abgefragt (niemals).</p> <p>Die Patienten sollten den HAT-QoL im Rahmen der Visiten an Tag 1 sowie zu Woche 24 und 48 ausfüllen. Der HAT-QoL sollte zum Studienbesuch unmittelbar vor dem Beginn jeglicher weiterer, für die jeweilige Visite angesetzter Messungen ausgefüllt werden.</p> <p>Hier dargestellt werden die drei summarischen Domänen: <i>Life Satisfaction Total Score</i>, <i>HIV Medication Total Score</i> und <i>Disclosure Worries Total Score</i>. Es werden pro Domäne Werte von 0 bis 100 erreicht. Höhere Werte entsprechen jeweils einer besseren Lebensqualität.</p> <p>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).</p> <p>Für die mittleren Änderungen werden die Ergebnisse mittels MMRM (<i>Mixed Model for Repeated Measures</i>) angegeben, adjustiert für Visit, Behandlung×Visit, Baseline HATQoL Score, Geschlecht bei Geburt, Alter und Ethnizität.</p> <p>Zusätzlich wird Hedges' g als standardisiertes Effektmaß angegeben.</p>

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

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

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung des HAT-QoL-Score gegenüber Baseline zu Woche 48 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verbindung 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 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 48 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 Veränderung des HAT-QoL-Score gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse: MMRM	
	Baseline		Woche 48		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 48 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung zu Woche 48 Differenz ^a [95%-KI] p-Wert	Mittlere Änderung zu Woche 48 Hedges' g Differenz ^a [95%-KI] p-Wert
N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD				
HAT-QoL: Life Satisfaction Total Score							
ATLAS-2M							
CAB+RPV Q2M	327	85,9±15,70	310	85,6±16,52	-0,5±15,04	-0,64 [-2,93; 1,65]	-0,04 [-0,20; 0,11]
CAB+RPV Q1M	327	84,5±17,05	310	85,3±17,44	0,9±17,24	p=0,581	p=0,580
HAT-QoL: HIV Medication Total Score							
ATLAS-2M							
CAB+RPV Q2M	327	91,6±14,18	310	95,3±9,25	3,7±14,82	2,38 [0,62; 4,13]	0,23 [0,07; 0,39]
CAB+RPV Q1M	327	90,2±13,29	310	92,7±13,34	2,8±14,93	p=0,008	p=0,004
HAT-QoL: Disclosure Worries Total Score							
ATLAS-2M							
CAB+RPV Q2M	326	65,3±30,16	309	64,4±31,78	-0,6±28,38	-0,11 [-3,91; 3,69]	-0,005 [-0,16; 0,15]
CAB+RPV Q1M	327	5,7±30,72	310	65,2±31,31	-0,6±24,04	p=0,954	p=0,954
Quelle: Tabellen 6.01 und 6.02 in den Zusatzanalysen (Anhang 4-G)							
^a Differenz: CAB + RPV Q2M minus CAB + RPV Q1M							
Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q2M = alle zwei Monate, Q1M = monatlich, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, MMRM = Mixed Model for Repeated Measures, VAS = Visuelle Analogskala							
MMRM: adjustiert für Visit, Behandlung×Visit, Baseline HAT-QoL Score, Geschlecht bei Geburt, Alter und Ethnizität.							

Für den *Life Satisfaction Total Score* sowie den *Disclosure Worries Total Score* liegen jeweils keine bedeutenden Unterschiede zwischen den beiden Therapiearmen vor. Für den *HIV Medication Total Score* steigen die mittleren Werte im Q2M-Arm in der MMRM-Analyse um reichlich zwei Score-Punkte mehr an als im Q1M-Arm. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant (p=0,004 für Hedges' g) zugunsten von Q2M.

Folgende Abbildungen zeigen die absoluten Werte im Studienverlauf.

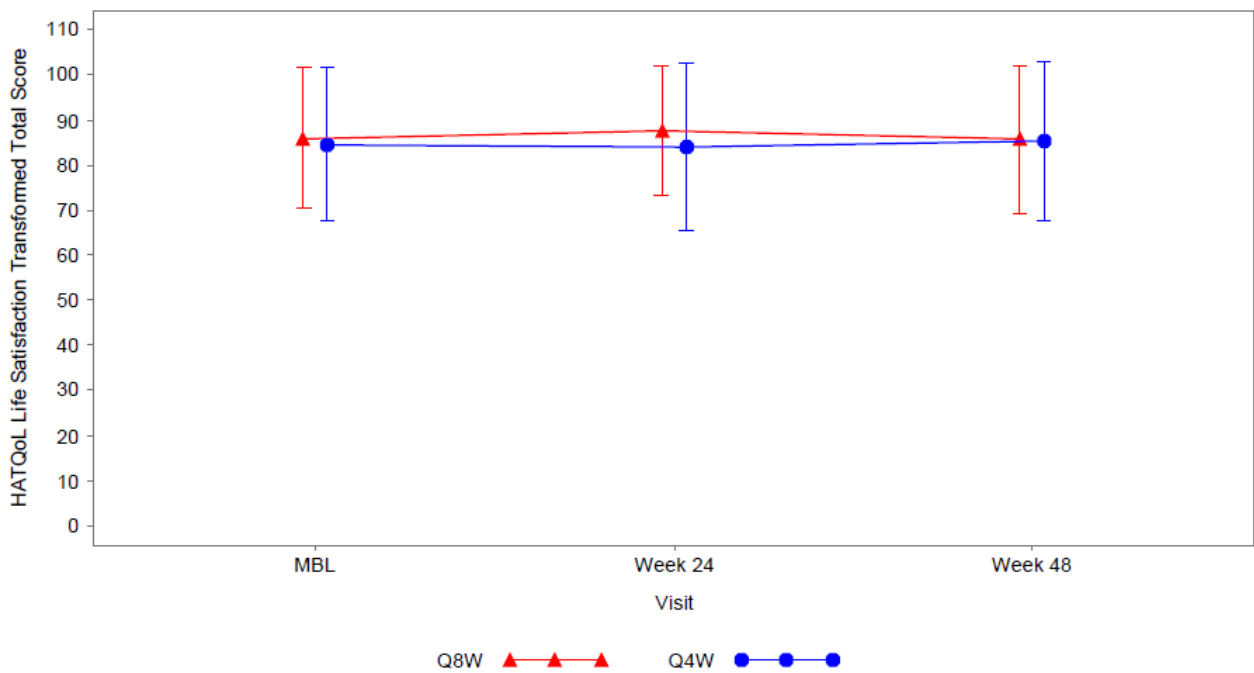


Abbildung 4: Verlauf der absoluten Werte des HAT-QoL Life Satisfaction Total Score im Studienverlauf [Mittelwert ± Standardabweichung]

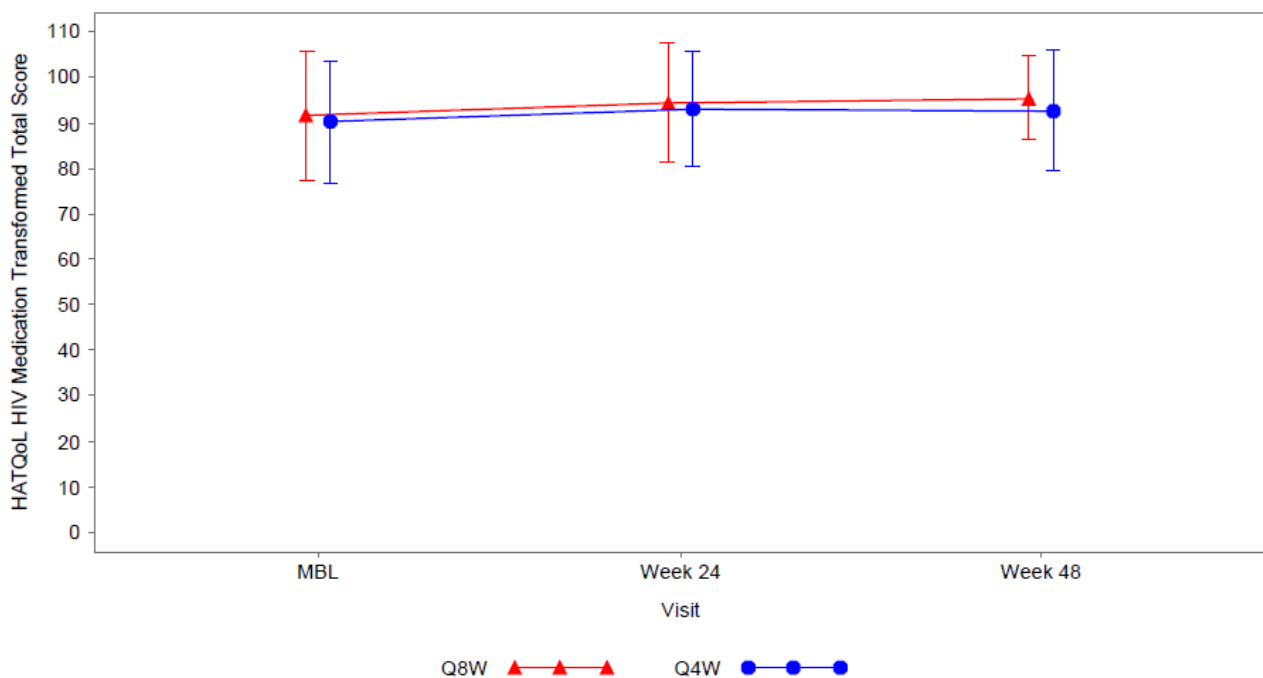


Abbildung 5: Verlauf der absoluten Werte des HAT-QoL HIV Medication Total Score im Studienverlauf [Mittelwert ± Standardabweichung]

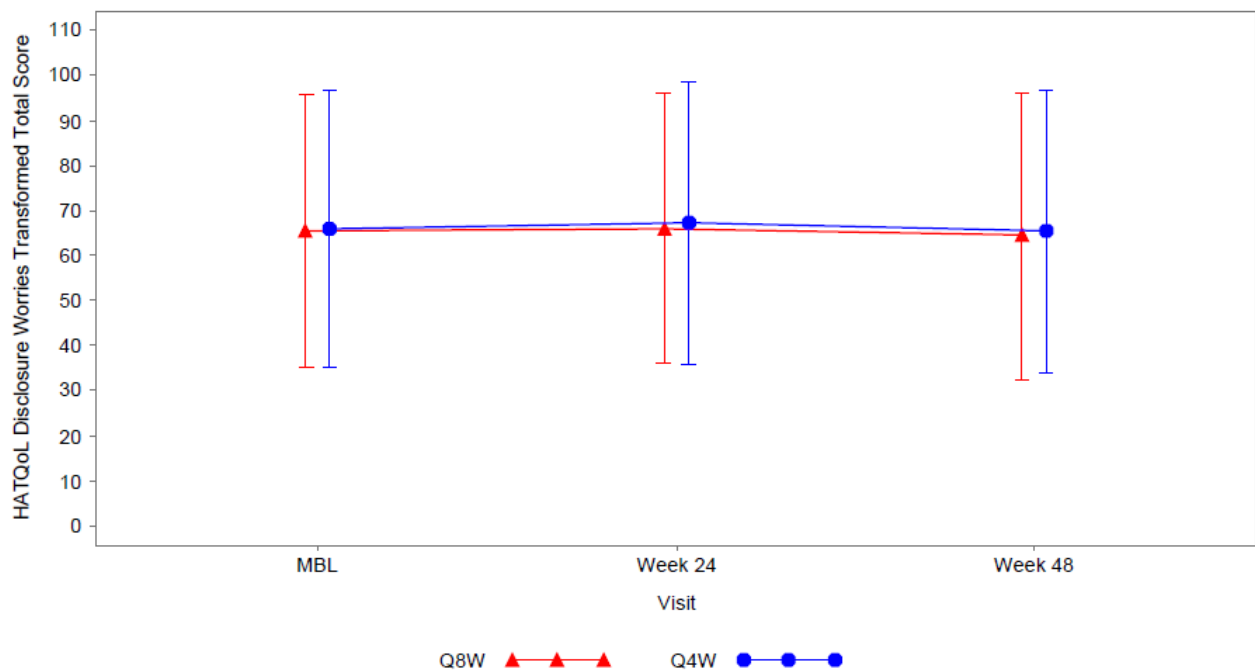


Abbildung 6: Verlauf der absoluten Werte des HAT-QoL Disclosure Worries Total Score im Studienverlauf [Mittelwert \pm Standardabweichung]

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.5 Veränderung des HIVTSQ-Score gegenüber Baseline zu Woche 48 – 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 Veränderung des HIVTSQ-Score gegenüber Baseline zu Woche 48

Studie	Operationalisierung
ATLAS-2M	<p>Der HIVTSQ (<i>HIV Treatment Satisfaction Questionnaire</i>) wurde in dieser Studie in der sog. <i>status version</i> 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).</p> <p>Die Patienten sollten den HIVTSQ im Rahmen der Visiten an Tag 1 sowie zu Woche 4b, Woche 24 und 44 ausfüllen. Der HIVTSQ sollte zum Studienbesuch unmittelbar vor dem Beginn jeglicher weiterer, für die jeweilige Visite angesetzter Messungen ausgefüllt werden.</p> <p>Hier dargestellt wird die sog. <i>status version</i> des HIVTSQ. Es werden Werte von 0 bis 66 erreicht. Höhere Werte entsprechen jeweils einer besseren Therapiezufriedenheit.</p> <p>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).</p> <p>Für die mittleren Änderungen werden die Ergebnisse mittels MMRM (<i>Mixed Model for Repeated Measures</i>) angegeben, adjustiert für Visit, Behandlung×Visit, Baseline HATQoL Score, Geschlecht bei Geburt, Alter und Ethnizität.</p> <p>Zusätzlich wird Hedges' g als standardisiertes Effektmaß angegeben.</p>

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

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

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung des HIVTSQ-Score gegenüber Baseline zu Woche 48 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 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 HIVTSQ-Score gegenüber Baseline zu Woche 48 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 Veränderung des HIVTSQ-Score gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse: MMRM	
	Baseline		Woche 48		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 48 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung zu Woche 48 Differenz ^a [95%-KI] p-Wert	Mittlere Änderung zu Woche 48 Hedges' g Differenz ^a [95%-KI] p-Wert
N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD				
ATLAS-2M							
CAB+RPV Q2M	327	57,7±9,21	310	62,8±5,41	4,9±9,40	1,79 [0,70; 2,89]	0,31 [0,15; 0,47]
CAB+RPV Q1M	326	56,7±9,34	309	60,9±7,71	4,1±9,42	p=0,001	p<0,001

Quelle: Tabellen 6.04 und 6.05 in den Zusatzanalysen (26)

^a Differenz: CAB + RPV Q2M minus CAB + RPV Q1M

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

MMRM: adjustiert für Visit, Behandlung×Visit, Baseline HATQoL Score, Geschlecht bei Geburt, Alter und Ethnizität.

Die mittleren Werte steigen im Q2M-Arm in der MMRM-Analyse um ca. 1,8 Score-Punkte mehr an als im Q1M-Arm. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant (p<0,001 für Hedges' g) zugunsten von Q2M.

Folgende Abbildung zeigt die absoluten Werte im Studienverlauf.

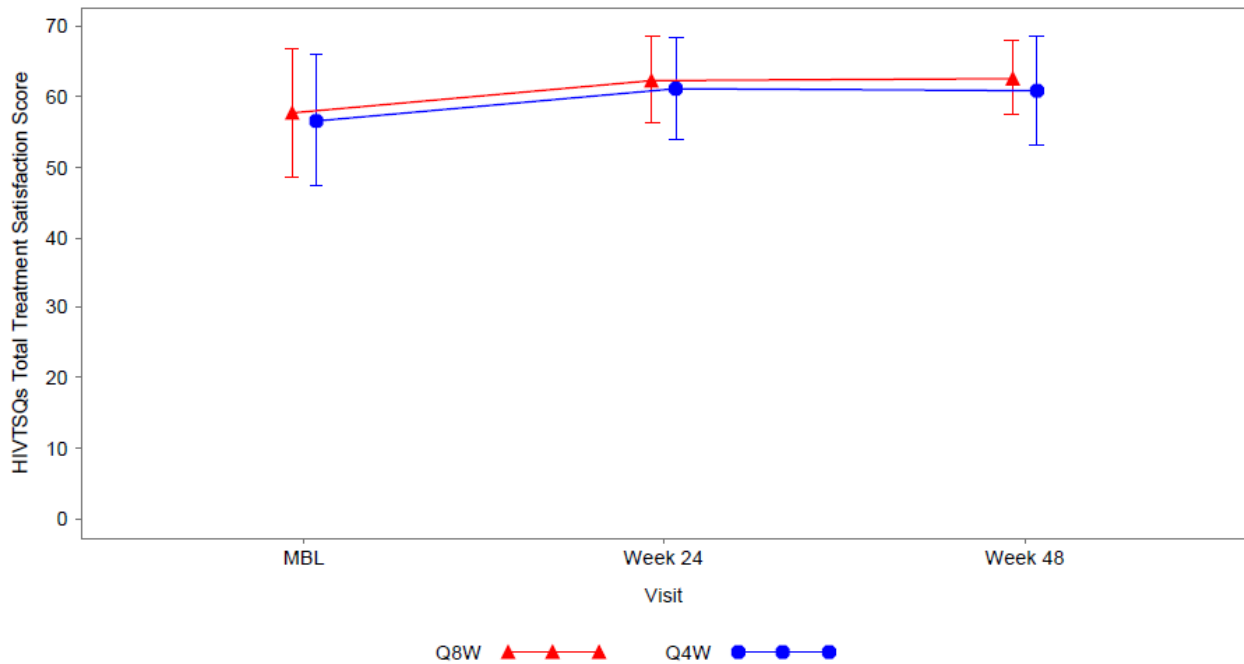


Abbildung 7: Verlauf der absoluten Werte des HIVTSQ-Score im Studienverlauf [Mittelwert \pm Standardabweichung]

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.6 Mortalität bis Woche 48 – 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 Mortalität bis Woche 48

Studie	Operationalisierung
ATLAS-2M	Anzahl der Patienten, die als Todesfälle im Rahmen der Studie bis Woche 48 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 <i>Safety-Population</i> 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 Mortalität bis Woche 48 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 48 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 Mortalität bis Woche 48 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)	NA NA NA
Quelle: Studienbericht					
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					

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 48 – 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 bis Woche 48

Studie	Operationalisierung
ATLAS-2M	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) im Rahmen der Studie bis Woche 48 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 <i>Safety-Population</i> 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 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 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 48 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 bis Woche 48 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	303 (93)	310 (95)	0,98 [0,94; 1,02], p=0,259 0,69 [0,36; 1,31], p=0,261 -2,14% [-5,85%; 1,57%], p=0,258
Quelle: Tabellen 3.01 in den Zusatzanalysen (Anhang 4-G)					
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 93 % bzw. 95 % 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 48 – 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 unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT bis Woche 48

Studie	Operationalisierung
ATLAS-2M	<p>Anzahl der Patienten, für die pro SOC bzw. PT mindestens ein unerwünschtes Ereignis im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Die Analysen basieren auf der <i>Safety-Population</i> der Gruppe 1 (Stratum der Patienten, die zuvor mit SOC-ART und noch nicht mit CAB+RPV behandelt wurden).</p>

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

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

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 48 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 ergebnisunabhängige 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 48 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 unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 48 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Studie ATLAS-2M SOC PT	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)		Relatives Risiko ^a CAB+RPV Q2M vs. CAB+RPV Q1M RR [95%-KI], p-Wert
	CAB+RPV Q2M N=327	CAB+RPV Q1M N=327	
General disorders and administration site conditions			
any	279 (85%)	275 (84%)	1,01 [0,95; 1,08], p=0,664
Injection site pain	262 (80%)	256 (78%)	1,02 [0,95; 1,11], p=0,563
Injection site nodule	30 (9%)	62 (19%)	0,48 [0,32; 0,73], p<0,001
Injection site discomfort	26 (8%)	29 (9%)	0,90 [0,54; 1,49], p=0,673
Pyrexia	21 (6%)	34 (10%)	0,62 [0,37; 1,04], p=0,070
Injection site induration	23 (7%)	28 (9%)	0,82 [0,48; 1,40], p=0,467
Injection site swelling	23 (7%)	19 (6%)	1,21 [0,67; 2,18], p=0,524
Fatigue	8 (2%)	24 (7%)	0,33 [0,15; 0,73], p=0,006
Injection site pruritus	8 (2%)	16 (5%)	0,50 [0,22; 1,15], p=0,104
Asthenia	14 (4%)	7 (2%)	2,00 [0,82; 4,89], p=0,129
Injection site erythema	9 (3%)	12 (4%)	0,75 [0,32; 1,76], p=0,507
Chills	12 (4%)	8 (2%)	1,50 [0,62; 3,62], p=0,367
Influenza like illness	5 (2%)	12 (4%)	0,42 [0,15; 1,17], p=0,096
Injection site bruising	8 (2%)	9 (3%)	0,89 [0,35; 2,28], p=0,806
Malaise	6 (2%)	7 (2%)	0,86 [0,29; 2,52], p=0,780
Injection site warmth	5 (2%)	8 (2%)	0,83 [0,26; 2,70], p=0,761
Pain	3 (<1%)	8 (2%)	0,38 [0,10; 1,40], p=0,145
Injection site haematoma	1 (<1%)	9 (3%)	0,11 [0,01; 0,87], p=0,037

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

Infections and infestations			
any	176 (54%)	201 (61%)	0,88 [0,77; 0,999], p=0,049
Nasopharyngitis	48 (15%)	49 (15%)	0,98 [0,68; 1,41], p=0,912
Upper respiratory tract infection	35 (11%)	53 (16%)	0,66 [0,44; 0,98], p=0,041
Gastroenteritis	11 (3%)	23 (7%)	0,48 [0,24; 0,97], p=0,039
Pharyngitis	11 (3%)	18 (6%)	0,61 [0,29; 1,27], p=0,189
Syphilis	7 (2%)	16 (5%)	0,44 [0,18; 1,05], p=0,064
Bronchitis	11 (3%)	11 (3%)	1,00 [0,44; 2,27], p=1,000
Influenza	9 (3%)	11 (3%)	0,82 [0,34; 1,95], p=0,650
Gonorrhoea	9 (3%)	9 (3%)	1,00 [0,40; 2,49], p=1,000
Sinusitis	7 (2%)	9 (3%)	0,78 [0,29; 2,06], p=0,614
Respiratory tract infection viral	6 (2%)	8 (2%)	0,75 [0,26; 2,14], p=0,590
Chlamydial infection	8 (2%)	5 (2%)	1,60 [0,53; 4,84], p=0,405
Urinary tract infection	4 (1%)	9 (3%)	0,44 [0,14; 1,43], p=0,173
Viral infection	7 (2%)	6 (2%)	1,17 [0,40; 3,43], p=0,780
Proctitis gonococcal	4 (1%)	8 (2%)	0,50 [0,15; 1,64], p=0,254
Respiratory tract infection	5 (2%)	6 (2%)	0,83 [0,26; 2,70], p=0,761
Tonsillitis	4 (1%)	7 (2%)	0,57 [0,17; 1,93], p=0,368
Conjunctivitis	3 (<1%)	7 (2%)	0,43 [0,11; 1,64], p=0,217
Gastrointestinal disorders			
any	71 (22%)	93 (28%)	0,76 [0,58; 0,998], p=0,049
Diarrhoea	25 (8%)	24 (7%)	1,04 [0,61; 1,79], p=0,882
Nausea	8 (2%)	20 (6%)	0,40 [0,18; 0,90], p=0,026
Dyspepsia	6 (2%)	8 (2%)	0,75 [0,26; 2,14], p=0,590
Abdomial pain	5 (2%)	6 (2%)	0,83 [0,26; 2,70], p=0,761
Haemorrhoids	3 (<1%)	8 (2%)	0,38 [0,10; 1,40], p=0,145
Toothache	4 (1%)	7 (2%)	0,57 [0,17; 1,93], p=0,368
Musculoskeletal and connective tissue disorders			
any	65 (20%)	79 (24%)	0,82 [0,62; 1,10], p=0,188
Back pain	15 (5%)	20 (6%)	0,80 [0,42; 1,52], p=0,494
Arthralgia	16 (5%)	16 (5%)	1,00 [0,51; 1,97], p=1,000
Pain in extremity	8 (2%)	13 (4%)	0,62 [0,26; 1,46], p=0,273
Myalgia	9 (3%)	7 (2%)	1,29 [0,48; 3,41], p=1,614
Musculoskeletal pain	8 (2%)	5 (2%)	1,60 [0,53; 4,84], p=0,405

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

Skin and subcutaneous tissue disorders			
any	54 (17%)	64 (20%)	0,84 [0,61; 1,17], p=0,310
Pruitus	10 (3%)	8 (2%)	1,25 [0,50; 3,13], p=0,633
Rash	7 (2%)	10 (3%)	0,70 [0,27; 1,82], p=0,464
Eczema	4 (1%)	8 (2%)	0,50 [0,15; 1,64], p=0,254
Nervous system disorders			
any	45 (14%)	52 (16%)	0,87 [0,60; 1,25], p=0,442
Headache	22 (7%)	27 (8%)	0,81 [0,47; 1,40], p=0,459
Dizziness	12 (4%)	10 (3%)	1,20 [0,53; 2,74], p=0,665
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders			
any	39 (12%)	55 (17%)	0,71 [0,48; 1,04], p=0,077
Cough	15 (5%)	21 (6%)	0,71 [0,37; 1,36], p=0,306
Oropharyngeal pain	7 (2%)	11 (3%)	0,64 [0,25; 1,62], p=0,343
Rhinitis allergic	5 (2%)	6 (2%)	0,83 [0,26; 2,70], p=0,761
Injury, poisoning and procedural complications			
any	31 (9%)	58 (18%)	0,53 [0,36; 0,80], p=0,003
Arthropod bite	1 (<1%)	8 (2%)	0,25 [0,05; 1,17]; p=0,078
Psychiatric disorders			
any	35 (11%)	44 (13%)	0,80 [0,52; 1,21] p=0,282
Insomnia	11 (3%)	18 (6%)	0,61 [0,29; 1,27], p=0,189
Anxiety	9 (3%)	7 (2%)	1,29 [0,48; 3,41], p=0,614
Investigations			
any	18 (6%)	30 (9%)	0,60 [0,34; 1,05], p=0,076
Reproductive system and breast disorders			
any	16 (5%)	15 (5%)	1,07 [0,54; 2,12], p=0,854
Neoplasms benign, malignant and unspecified			
any	9 (3%)	18 (6%)	0,50 [0,23; 1,10], p=0,084
Anogenital warts	3 (<1%)	7 (2%)	0,43 [0,11; 1,64], p=0,217

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

Vascular disorders any Hypertension	13 (4%) 9 (3%)	13 (4%) 6 (2%)	1,00 [0,47; 2,12], p=1,000 1,50 [0,54; 4,17], p=0,437
Eye disorders any	7 (2%)	16 (5%)	0,44 [0,18; 1,05], p=0,064
Renal and urinary disorders any	6 (2%)	16 (5%)	0,38 [0,15; 0,95], p=0,038
Ear and labyrinth disorders any	8 (2%)	12 (4%)	0,67 [0,28; 1,61], p=0,367
Immune system disorders any Seasonal allergy	11 (3%) 6 (2%)	9 (3%) 5 (2%)	1,22 [0,51; 2,91], p=0,650 1,20 [0,37; 3,89], p=0,761
Metabolism and nutrition disorders any	6 (2%)	13 (4%)	0,46 [0,18; 1,20], p=0,113
Cardiac disorders any	4 (1%)	7 (2%)	0,57 [0,17; 1,39], p=0,368
Quelle: Tabelle 3.01 in den Zusatzanalysen (Anhang 4-G)			
^a Weitere Effektschätzer (Odds Ratio, Risikodifferenz) sind in den Zusatzanalysen (Anhang 4-G) 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), $p = 0,006$
- *Injection site haematoma* (PT), $p = 0,037$
- *Upper respiratory tract infection* (PT), $p = 0,041$
- *Gastroenteritis* (PT), $p = 0,039$
- *Injury, poisoning and procedural complications* (SOC), $p = 0,003$
- *Renal and urinary disorders* (SOC), $p = 0,038$.

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 48 – 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 von Grad 3 oder 4 bis Woche 48

Studie	Operationalisierung
ATLAS-2M	<p>Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) von Grad 3 oder 4 im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde. Die Klassifizierung des Schweregrads erfolgte durch die Beurteilung des Prüfarztes anhand der DAIDS (<i>Division of AIDS</i>) Toxizitätsskala. Grad 3 bzw. Grad 4 entspricht dem Schweregrad „schwer“ bzw. „potenziell lebensbedrohlich“.</p> <p>Als Effektschätzer für dichotome Endpunkte werden das relative Risiko, Odds Ratio und die Risikodifferenz mit den jeweiligen 95%-Konfidenzintervallen und p-Werten dargestellt.</p> <p>Die Analysen basieren auf der <i>Safety-Population</i> der Gruppe 1 (Stratum der Patienten, die zuvor mit SOC-ART und noch nicht mit CAB+RPV behandelt wurden).</p> <p>Detaillierte Analysen zu den Ereignissen nach SOC und PT sind den Zusatzanalysen (Anhang 4-G) zu entnehmen.</p>

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

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

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 48 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 48 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 von Grad 3 oder 4 bis Woche 48 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	22 (7)	35 (11)	0,63 [0,38; 1,05], p=0,075 0,60 [0,34; 1,05], p=0,074 -3,98% [-8,29%; 0,34%], p=0,071

Quelle: Tabellen 3.02 in den Zusatzanalysen (Anhang 4-G)

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 vier Prozentpunkte höher als im Q2M-Arm (11 % vs. 7 %). 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 48 – 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 schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 48

Studie	Operationalisierung
ATLAS-2M	<p>Anzahl der Patienten, für die mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde.</p> <p>Ein SUE ist definiert als UE, für welches mindestens eines der folgenden Umstände zutrifft:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 <p>Todesfälle, die im Rahmen der Studienteilnahme aufgetreten sind, werden in der vorliegenden Operationalisierung nicht gezählt (s. hierzu eigenen Endpunkt zur Mortalität).</p> <p>Als Effektschätzer für dichotome Endpunkte werden das relative Risiko, Odds Ratio und die Risikodifferenz mit den jeweiligen 95%-Konfidenzintervallen und p-Werten dargestellt.</p> <p>Die Analysen basieren auf der <i>Safety-Population</i> der Gruppe 1 (Stratum der Patienten, die zuvor mit SOC-ART und noch nicht mit CAB+RPV behandelt wurden).</p> <p>Detaillierte Analysen zu den Ereignissen nach SOC und PT sind den Zusatzanalysen (Anhang 4-G) zu entnehmen.</p>

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

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

Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 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 48 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 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 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	17 (5)	11 (3)	1,55 [0,74; 3,25], p=0,251 1,58 [0,73; 3,42], p=0,250 1,83% [-1,26%; 4,93%], p=0,246
Quelle: Tabellen 3.03 in den Zusatzanalysen (Anhang 4-G)					
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 schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen sind im Q2M-Arm um zwei Prozentpunkte höher als im Q1M-Arm (5 % vs. 3 %). 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 48, 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 4-49: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen bis Woche 48, 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 48 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 <i>Safety-Population</i> 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 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, 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 48, 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 4-51: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, 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	9 (3)	11 (3)	0,82 [0,34; 1,95], p=0,650 0,81 [0,33; 1,99], p=0,650 -0,61% [-3,25%; 2,03%], p=0,650
Quelle: Tabellen 3.04 in den Zusatzanalysen (Anhang 4-G)					
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 zum Therapieabbruch geführt hatten, sind vergleichbar in beiden Therapiearmen (jeweils 3 %). 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 48 – 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 Inzidenz von CDC Klasse 3 Ereignissen bis Woche 48

Studie	Operationalisierung
ATLAS-2M	<p>Das CDC (<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>) 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 \leq 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:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Klasse 1: CD4+ Zellzahl \geq 500/μl oder \geq 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. <p>Als Effektschätzer werden relatives Risiko, Odds Ratio und Risikodifferenz für die Patienten mit Klasse 3 Ereignissen zu Woche 48 angegeben.</p> <p>Die Analysen basieren auf der <i>Safety-Population</i> der Gruppe 1 (Stratum der Patienten, die zuvor mit SOC-ART und noch nicht mit CAB+RPV behandelt wurden).</p>

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

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

Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Inzidenz von CDC Klasse 3 Ereignissen bis Woche 48 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-definierenden 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 48 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 Inzidenz von CDC Klasse 3 Ereignissen bis Woche 48 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 3.25 in den Zusatzanalysen (26)

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 keines. Diese Anzahl ist zu gering, um valide Schätzwerte berechnen zu können.

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 48 – 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: Reaktionen an der Injektionsstelle bis Woche 48

Studie	Operationalisierung
ATLAS-2M	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse dieser Kategorie im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde. Eine Dokumentation der Definition der unerwünschten Ereignisse ist dem Appendix des Analyseplans für die <i>Integrated Summary of Safety and Efficacy</i> (33) zu entnehmen. Die Analysen basieren auf der <i>Safety-Population</i> 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 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Injektionsstelle bis Woche 48 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 48 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: Reaktionen an der Injektionsstelle bis Woche 48 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	273 (83)	268 (82)	1,02 [0,95; 1,09], p=0,605 1,11 [0,74; 1,67], p=0,605 1,53% [-4,26%; 7,32%], p=0,605

Quelle: Tabelle 3.05 in den Zusatzanalysen (Anhang 4-G)

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 etwas über 80 % 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 48 – 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: Hepatotoxizität bis Woche 48

Studie	Operationalisierung
ATLAS-2M	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse dieser Kategorie im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde. Eine Dokumentation der Definition der unerwünschten Ereignisse ist dem Appendix des Analyseplans für die <i>Integrated Summary of Safety and Efficacy</i> (33) zu entnehmen. Die Analysen basieren auf der <i>Safety-Population</i> 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: Hepatotoxizität bis Woche 48 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 48 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: Hepatotoxizität bis Woche 48 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)	NA NA NA

Quelle: Tabelle 3.06 in den Zusatzanalysen (Anhang 4-G)

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

Es wurden in keinem der beiden Therapiearme Ereignisse 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 48 – 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: Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48

Studie	Operationalisierung
ATLAS-2M	Anzahl der Patienten, für die im Rahmen der Studie bis Woche 48 eine Hypersensitivitätsreaktion gemeldet wurde, die laut Studienprotokoll zum Studienabbruch geführt hatte. Die Analysen basieren auf der <i>Safety-Population</i> 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 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48 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 ergebnisunabhängige 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 48 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: Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48 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 <0,01% [-0,85%; 0,85%], p=1,000

Quelle: Tabelle 3.07 in den Zusatzanalysen (Anhang 4-G)

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

In beiden Therapiearmen wurde jeweils für einen Patienten eine Hypersensitivitätsreaktion gemeldet, die (lt. Definition dieses unerwünschten Ereignisses von besonderem Interesse) zum Studienabbruch geführt hatte.

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 48 – 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: Hautausschlag bis Woche 48

Studie	Operationalisierung
ATLAS-2M	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse dieser Kategorie im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde. Eine Dokumentation der Definition der unerwünschten Ereignisse ist dem Appendix des Analyseplans für die <i>Integrated Summary of Safety and Efficacy</i> (33) zu entnehmen. Die dort getroffene Einschränkung auf Ereignisse von Grad 3 und 4 wurde hier nicht angewandt. Die Analysen basieren auf der <i>Safety-Population</i> 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: Hautausschlag bis Woche 48 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 48 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: Hautausschlag bis Woche 48 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)	16 (5)	0,50 [0,22; 1,15], p=0,104 0,49 [0,21; 1,16], p=0,103 -2,45% [-5,32%; 0,43%], p=0,095
Quelle: Tabelle 3.08 in den Zusatzanalysen (Anhang 4-G)					
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 drei Prozentpunkte höher als im Q2M-Arm (5 % vs. 2 %). 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 48 – 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: QT-Verlängerung bis Woche 48

Studie	Operationalisierung
ATLAS-2M	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse dieser Kategorie im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde. Eine Dokumentation der Definition der unerwünschten Ereignisse ist dem Appendix des Analyseplans für die <i>Integrated Summary of Safety and Efficacy</i> (33) zu entnehmen. Die Analysen basieren auf der <i>Safety-Population</i> 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: QT-Verlängerung bis Woche 48 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 48 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: QT-Verlängerung bis Woche 48 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)	NA NA NA

Quelle: Tabelle 3.09 in den Zusatzanalysen (Anhang 4-G)

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

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 48 – 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: Neuropsychiatrische Ereignisse bis Woche 48

Studie	Operationalisierung
ATLAS-2M	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse dieser Kategorie im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde. Eine Dokumentation der Definition der unerwünschten Ereignisse ist dem Appendix des Analyseplans für die <i>Integrated Summary of Safety and Efficacy</i> (33) 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 <i>Safety-Population</i> 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: Neuropsychiatrische Ereignisse bis Woche 48 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 48 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: Neuropsychiatrische Ereignisse bis Woche 48 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	32 (10)	45 (14)	0,71 [0,46; 1,09], p=0,117 0,68 [0,42; 1,10], p=0,116 -3,98% [-8,91%; 0,96%], p=0,114
Quelle: Tabelle 3.10 in den Zusatzanalysen (Anhang 4-G)					
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 vier Prozentpunkte höher als im Q2M-Arm (14 % 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.

4.3.1.3.19 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krämpfe bis Woche 48 – 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: Krämpfe bis Woche 48

Studie	Operationalisierung
ATLAS-2M	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse dieser Kategorie im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde. Eine Dokumentation der Definition der unerwünschten Ereignisse ist dem Appendix des Analyseplans für die <i>Integrated Summary of Safety and Efficacy</i> (33) zu entnehmen. Die Analysen basieren auf der <i>Safety-Population</i> 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 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krämpfe bis Woche 48 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 48 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: Krämpfe bis Woche 48 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 3.11 in den Zusatzanalysen (Anhang 4-G)					
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 sind zwei Ereignisse bzgl. Krämpfe aufgetreten, im Q2M-Arm keines. Diese Anzahl ist zu gering, um valide Schätzwerte berechnen zu können.

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 48 – 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: Gewichtszunahme bis Woche 48

Studie	Operationalisierung
ATLAS-2M	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse dieser Kategorie im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde. Eine Dokumentation der Definition der unerwünschten Ereignisse ist dem Appendix des Analyseplans für die <i>Integrated Summary of Safety and Efficacy</i> (33) zu entnehmen. Die Analysen basieren auf der <i>Safety-Population</i> 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: Gewichtszunahme bis Woche 48 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 48 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: Gewichtszunahme bis Woche 48 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	5 (2)	3 (<1)	1,67 [0,40; 6,92], p=0,482 1,68 [0,40; 7,08], p=0,482 0,61% [-1,07%; 2,30%], p=0,477
Quelle: Tabelle 3.12 in den Zusatzanalysen (Anhang 4-G)					
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 (2 % vs. <1 %). Der beobachtete 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.

4.3.1.3.21 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Rhabdomyolyse bis Woche 48 – 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: Rhabdomyolyse bis Woche 48

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 48 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 4-80: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Rhabdomyolyse bis Woche 48 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 48 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: Rhabdomyolyse bis Woche 48 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)	NA NA NA

Quelle: Tabelle 3.13 in den Zusatzanalysen (Anhang 4-G)

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

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 48 – 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: Pankreatitis bis Woche 48

Studie	Operationalisierung
ATLAS-2M	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse dieser Kategorie im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde. Eine Dokumentation der Definition der unerwünschten Ereignisse ist dem Appendix des Analyseplans für die <i>Integrated Summary of Safety and Efficacy</i> (33) zu entnehmen. Die Analysen basieren auf der <i>Safety-Population</i> 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: Pankreatitis bis Woche 48 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 48 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: Pankreatitis bis Woche 48 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 0,31% [-10,72%; 11,33%], p=0,957
Quelle: Tabelle 3.14 in den Zusatzanalysen (Anhang 4-G)					
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. Diese Anzahl ist zu gering, um valide Schätzwerte berechnen zu können.

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 48 – RCT

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

Tabelle 4-85: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Ereignisse, die den Kreatinin-Spiegel beeinflussen, bis Woche 48

Studie	Operationalisierung
ATLAS-2M	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse dieser Kategorie im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde. Eine Dokumentation der Definition der unerwünschten Ereignisse ist dem Appendix des Analyseplans für die <i>Integrated Summary of Safety and Efficacy</i> (33) zu entnehmen. Die Analysen basieren auf der <i>Safety-Population</i> 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 4-86: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ereignisse, die den Kreatinin-Spiegel beeinflussen, bis Woche 48 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 48 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-87: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ereignisse, die den Kreatinin-Spiegel beeinflussen, bis Woche 48 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)	NA NA NA

Quelle: Tabelle 3.15 in den Zusatzanalysen (Anhang 4-G)

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 48 – RCT

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

Tabelle 4-88: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Ereignisse bzgl. der Sicherheit bei Schwangerschaft bis Woche 48

Studie	Operationalisierung
ATLAS-2M	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse dieser Kategorie im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde. Eine Dokumentation der Definition der unerwünschten Ereignisse ist dem Appendix des Analyseplans für die <i>Integrated Summary of Safety and Efficacy</i> (33) zu entnehmen. Die Analysen basieren auf der <i>Safety-Population</i> 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 4-89: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ereignisse bzgl. der Sicherheit bei Schwangerschaft bis Woche 48 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 48 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-90: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ereignisse bzgl. der Sicherheit bei Schwangerschaft bis Woche 48 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 (Anhang 4-G)

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. Diese Anzahl ist zu gering, um valide Schätzwerte berechnen zu können.

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 (26) 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 -91 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Ethnizität	Region
Studie ATLAS-2M				
Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48	●	●	●	●
Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 48	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 48	○	○	○	○
Veränderung des HAT-QoL gegenüber Baseline zu Woche 48	○	○	○	○
Veränderung des HIVTSQ-Score gegenüber Baseline zu Woche 48	○	○	○	○
Mortalität bis Woche 48	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48	○	○	○	○
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 48	○	○	○	○
Unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 48	○	○	○	○
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 48	○	○	○	○
Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Therapieabbruch geführt hatten	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Inzidenz von CDC Klasse 3 Ereignissen bis Woche 48	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Injektionsstelle bis Woche 48	○	○	○	○
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatotoxizität bis Woche 48	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag bis Woche 48	n.d.	○	○	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Verlängerung bis Woche 48	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropsychiatrische Ereignisse bis Woche 48	○	○	○	○
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krämpfe bis Woche 48	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gewichtszunahme bis Woche 48	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Rhabdomyolyse bis Woche 48	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Pankreatitis bis Woche 48	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ereignisse, die den Kreatinin-Spiegel beeinflussen bis Woche 48	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ereignisse bzgl. der Sicherheit bei Schwangerschaft bis Woche 48	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-92 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 4-92: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für ATLAS-2M und alle untersuchten Effektmodifikatoren

Endpunkt Studie ATLAS-2M	Alter	Geschlecht	Ethnizität	Region
Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48	p=0,366	p=0,881	p=0,785	p=0,400
Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 48	-	-	-	-
Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 48	p=0,043	p=0,442	p=0,079	p=0,014
Veränderung des HAT-QoL gegenüber Baseline zu Woche 48: Life Satisfaction Total Score	p=0,715	p=0,624	p=0,954	p=0,883
Veränderung des HAT-QoL gegenüber Baseline zu Woche 48: HIV Medication Total Score	p=0,027	p=0,879	p=0,146	p=0,013
Veränderung des HAT-QoL gegenüber Baseline zu Woche 48: Disclosure Worries Total Score	p=0,640	p=0,970	p=0,754	p=0,178
Veränderung des HIVTSQ-Score gegenüber Baseline zu Woche 48	p=0,968	p=0,807	p=0,798	p=0,157
Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48	p=0,455	p=0,101	p=0,266	p=0,532
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 48 ^b	-	-	-	-
Unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 48	p=0,807	p=0,749	p=0,401	p=0,051
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 48	p=0,069	p=0,309	p=0,500	p=0,037
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Injektionsstelle bis Woche 48	p=0,161	p=0,749	p=0,311	p=0,631
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag bis Woche 48 ^a	-	p=0,696	p=0,368	-
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropsychiatrische Ereignisse bis Woche 48	p=0,618	p=0,058	p=0,092	p=0,480
Quelle: Zusatzanalysen (26) bzw. Anhang 4-G Abkürzungen: NA = nicht berechenbar ^a Für dieses Ereignis ist nur für zwei Subgruppenfaktoren das Kriterium von > 10 Patienten mit Ereignis erfüllt. ^b Interaktionstests auf SOC- und PT-Ebene siehe Tabelle 4-97 bzw. Tabelle 3.17 in den Zusatzanalysen.				

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 48 – 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 \geq 50 Kopien/ml zu Woche 48 – 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 48 – RCT

Für die Faktoren Alter und Region liegt jeweils ein Beleg für Effektmodifikation vor ($p=0,043$ bzw. $p=0,014$). Die entsprechenden Subgruppenergebnisse sind in den nachfolgenden Tabellen dargestellt.

Tabelle 4-93: Subgruppenergebnisse für Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 48; Subgruppe: Alter – aus RCT

Studie	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse: MMRM	
	Baseline		Woche 48		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 48 Mittelwert \pm SD [/ mm^3]	Mittlere Änderung zu Woche 48	Mittlere Änderung zu Woche 48
N	Mittelwert \pm SD [/ mm^3]	N	Mittelwert \pm SD [/ mm^3]	Differenz ^a [95%-KI] p-Wert		Hedges' g Differenz ^a [95%-KI] p-Wert	
< 35 Jahre							
ATLAS-2M						67,19	0,21
CAB+RPV Q2M	84	699,7 \pm 232,9	79	720,1 \pm 247,0	53,3 \pm 132,5	[15,11; 119,26]	[-0,09; 0,51]
CAB+RPV Q1M	98	760,5 \pm 286,6	88	723,5 \pm 264,3	-41,1 \pm 223,1	p=0,012	p=0,177
35 bis < 50 Jahre							
ATLAS-2M						7,97	0,03
CAB+RPV Q2M	154	710,5 \pm 267,5	142	700,4 \pm 275,5	-8,5 \pm 166,6	[-32,68; 48,61]	[-0,21; 0,27]
CAB+RPV Q1M	143	743,1 \pm 289,9	131	714,7 \pm 255,1	-24,3 \pm 177,7	p=0,700	p=0,792
\geq 50 Jahre							
ATLAS-2M						-45,90	-0,14
CAB+RPV Q2M	89	668,5 \pm 291,3	84	631,0 \pm 252,3	-38,4 \pm 122,8	[-98,51; 6,70]	[-0,45; 0,17]
CAB+RPV Q1M	86	715,2 \pm 290,9	79	709,4 \pm 357,7	13,6 \pm 223,9	p=0,087	p=0,364
Quelle: Tabellen 2.03 und 2.05 in den jeweiligen Zusatzanalysen (26)							
^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, Region, Behandlung \times Visit, Behandlung \times Alter, Visit \times Alter, Behandlung \times Visit \times Alter, Baseline CD4+ Zellzahl.							

Für die beiden Subgruppen der jüngeren Patienten unter 50 Jahre liegt jeweils ein numerischer Trend zugunsten von Q2M vor. Für die Patienten ab 50 Jahren ist der Trend zugunsten von

Q1M. Für die Gruppe der < 35-Jährigen ist der Unterschied statistisch signifikant ($p=0,012$), jedoch nicht klinisch relevant.

Tabelle 4-94: Subgruppenergebnisse für Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 48; Subgruppe: Region – aus RCT

Studie	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse: MMRM	
	Baseline		Woche 48		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 48 Mittelwert \pm SD [/mm ³]	Mittlere Änderung zu Woche 48 Differenz ^a [95%-KI] [/mm ³] p-Wert	Mittlere Änderung zu Woche 48 Hedges' g Differenz ^a [95%-KI] p-Wert
N	Mittelwert \pm SD [/mm ³]	N	Mittelwert \pm SD [/mm ³]				
Nordamerika							
ATLAS-2M						6,54	0,02
CAB+RPV Q2M	118	704,0 \pm 237,4	111	696,5 \pm 239,9	-5,3 \pm 145,1	[-37,96; 51,04] p=0,773	[-0,23; 0,28] p=0,856
CAB+RPV Q1M	135	768,4 \pm 277,5	120	740,1 \pm 312,3	-22,8 \pm 242,2		
Europa							
ATLAS-2M						30,90	0,13
CAB+RPV Q2M	165	687,6 \pm 270,9	155	693,5 \pm 273,7	11,1 \pm 153,8	[-8,34; 70,15] p=0,123	[-0,10; 0,36] p=0,269
CAB+RPV Q1M	155	725,1 \pm 299,0	143	693,1 \pm 256,4	-24,7 \pm 170,19		
Sonstige							
ATLAS-2M						-71,15	-0,15
CAB+RPV Q2M	44	650,9 \pm 317,5	39	629,6 \pm 286,2	-34,5 \pm 151,1	[-149,92; 7,63] p=0,077	[-0,60; 0,31] p=0,528
CAB+RPV Q1M	37	707,1 \pm 284,2	35	725,8 \pm 318,0	15,2 \pm 198,0		
Quelle: Tabellen 2.03 und 2.05 in den Zusatzanalysen (26)							
^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, Region, Behandlung \times Visit, Behandlung \times Region, Visit \times Region, Behandlung \times Visit \times Region, Baseline CD4+ Zellzahl.							

Für Nordamerika und Europa liegt jeweils ein numerischer Trend zugunsten von Q2M vor. Für die „sonstigen“ Regionen ist der Trend zugunsten von Q1M. Für keine der Regionen liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapien vor.

4.3.1.3.25.4 Subgruppenanalysen: Veränderung des HAT-QoL-Score gegenüber Baseline zu Woche 48 – RCT

Für den *HIV Medication Total Score* liegt für die Faktoren Alter und Region jeweils ein Beleg für Effektmodifikation vor ($p=0,027$ bzw. $p=0,013$). Die entsprechenden Subgruppenergebnisse sind in den nachfolgenden Tabellen dargestellt.

Tabelle 4-95: Subgruppenergebnisse für Veränderung des HAT-QoL (HIV Medication Total Score) gegenüber Baseline zu Woche 48; Subgruppe: Alter – aus RCT

Studie	Deskriptive Analyse				Adjustierte Analyse: MMRM		
	Baseline		Woche 48		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 48 Mittelwert \pm SD	Mittlere Änderung zu Woche 48 Differenz ^a [95%-KI] p-Wert	Mittlere Änderung zu Woche 48 Hedges' g Differenz ^a [95%-KI] p-Wert
N	Mittelwert \pm SD	N	Mittelwert \pm SD				
< 35 Jahre							
CAB+RPV Q2M	84	92,0 \pm 12,49	80	96,6 \pm 6,04	4,4 \pm 11,06	4,62 [1,31; 7,93]	0,24 [-0,06; 0,54]
CAB+RPV Q1M	98	89,7 \pm 12,31	92	91,7 \pm 15,18	2,1 \pm 15,45	p=0,006	p=0,124
35 bis < 50 Jahre							
CAB+RPV Q2M	154	91,0 \pm 16,03	144	95,1 \pm 10,55	4,1 \pm 17,15	2,71 [0,10; 5,33]	0,18 [-0,06; 0,41]
CAB+RPV Q1M	143	90,3 \pm 11,42	136	92,4 \pm 13,61	2,4 \pm 14,67	p=0,042	p=0,134
\geq 50 Jahre							
CAB+RPV Q2M	89	92,1 \pm 12,22	86	94,6 \pm 9,37	2,5 \pm 13,69	-0,50 [-3,88; 2,87]	-0,03 [-0,33; 0,28]
CAB+RPV Q1M	86	90,5 \pm 16,93	82	94,4 \pm 10,38	4,1 \pm 14,88	p=0,769	p=0,867
Quelle: Tabellen 6.01 und 6.03 in den Zusatzanalysen (26)							
^a Differenz: CAB + RPV Q2M minus CAB + RPV Q1M							
Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q1M = einmal monatlich, Q2M = alle zwei Monate, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, MMRM = Mixed Model for Repeated Measures							
MMRM: adjustiert für Visit, Region, Behandlung \times Visit, Behandlung \times Subgruppe, Visit \times Subgruppe, Behandlung \times Visit \times Subgruppe. Baseline-QoL Score, Geschlecht bei Geburt, Ethnizität.							

Für die zwei Altersgruppen bis 50 Jahre liegt jeweils ein numerischer Trend zugunsten von Q2M vor. Für die älteren Patienten ist der Trend zugunsten von Q1M. Für die beiden Gruppen

der < 35- und der 35 bis 50-Jährigen ist der Unterschied jeweils statistisch signifikant ($p=0,006$ bzw. $p=0,042$), jedoch nicht klinisch relevant.

Tabelle 4-96: Subgruppenergebnisse für Veränderung des HAT-QoL (HIV Medication Total Score) gegenüber Baseline zu Woche 48; Subgruppe: Region – aus RCT

Studie	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse: MMRM	
	Baseline		Woche 48		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 48 Mittelwert \pm SD	Mittlere Änderung zu Woche 48 Differenz ^a [95%-KI] p-Wert	Mittlere Änderung zu Woche 48 Hedges' g Differenz ^a [95%-KI] p-Wert
N	Mittelwert \pm SD	N	Mittelwert \pm SD				
Nordamerika							
CAB+RPV Q2M	118	92,6 \pm 11,47	113	95,3 \pm 9,14	2,3 \pm 11,40	0,46 [-2,35; 3,26]	0,03 [-0,23; 0,28]
CAB+RPV Q1M	135	92,2 \pm 12,54	127	94,6 \pm 9,51	2,6 \pm 12,67	p=0,750	p=0,832
Europa							
CAB+RPV Q2M	165	90,5 \pm 16,40	157	95,3 \pm 9,68	4,8 \pm 16,92	3,72 [1,20; 6,24]	0,26 [0,03; 0,48]
CAB+RPV Q1M	155	88,6 \pm 13,46	148	91,4 \pm 14,43	3,1 \pm 15,89	p=0,004	p=0,026
Sonstige							
CAB+RPV Q2M	44	93,0 \pm 11,43	40	95,6 \pm 7,94	3,4 \pm 14,47	3,39 [-1,74; 8,52]	0,12 [-0,34; 0,57]
CAB+RPV Q1M	37	89,5 \pm 14,57	35	91,6 \pm 19,01	2,1 \pm 18,40	p=0,195	p=0,615
Quelle: Tabellen 6.01 und 6.03 in den Zusatzanalysen (26)							
^a Differenz: CAB + RPV Q2M minus CAB + RPV Q1M							
Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q1M = einmal monatlich, Q2M = alle zwei Monate, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, MMRM = Mixed Model for Repeated Measures							
MMRM: adjustiert für Visit, Region, Behandlung \times Visit, Behandlung \times Subgruppe, Visit \times Subgruppe, Behandlung \times Visit \times Subgruppe. Baseline-QoL Score, Geschlecht bei Geburt, Ethnizität.							

Für alle drei Regionen liegt jeweils ein numerischer Trend zugunsten von Q2M vor. Für Europa ist der Unterschied statistisch signifikant ($p=0,004$), jedoch nicht klinisch relevant.

4.3.1.3.25.5 Subgruppenanalysen: Veränderung des HIVTSQ-Score gegenüber Baseline zu Woche 48 – RCT

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

4.3.1.3.25.6 Subgruppenanalysen: Mortalität bis Woche 48 – RCT

Aufgrund der geringen Anzahl von Todesfällen werden keine Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt dargestellt.

4.3.1.3.25.7 Subgruppenanalysen: Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 – 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 48 – 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 4-97: p-Werte der Interaktionstests für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 48 – aus RCT

Subgruppenfaktor	p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests			
	Alter	Geschlecht	Ethnizität	Region
General disorders and administration site conditions				
Injection site nodule	p=0,100	p=0,594	p=0,454	p=0,406
Fatigue	p=0,939	p=0,415	p=0,014	p=0,307
Infections and infestations				
Upper respiratory tract infection	p=0,807	p=0,245	p=0,912	p=0,827
Gastroenteritis	p=0,989	p=0,835	p=0,924	p=0,550
Gastrointestinal disorders				
any	p=0,355	p=0,549	p=0,746	p=0,158
Nausea	p=0,101	p=0,088	p=0,328	p=0,111
Injury, poisoning and procedural complications				
any	p=0,041	p=0,237	p=0,280	p=0,992
Renal and urinary disorders				
any	p=0,546	p=0,670	p=0,249	p=0,399
Quelle: Tabelle 3.17 in den Zusatzanalysen (Anhang 4-G)				

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

Für den Faktor „Ethnizität“ liegt für den PT *Fatigue* ein Beleg für Effektmodifikation vor ($p=0,014$). Die entsprechenden Subgruppenergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 4-98: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse des Preferred Term „Fatigue“ bis Woche 48; Subgruppe: Ethnizität – 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
weiß					
ATLAS-2M	238	265	2 (<1)	19 (7)	0,11 [0,03; 0,48], $p=0,014$ 0,11 [0,02; 0,46], $p=0,003$ -6,58% [-10,00%; -3,17%], $p<0,001$
Nicht-weiß					
ATLAS-2M	89	71	6 (7)	5 (7)	0,96 [0,30; 3,01], $p=0,940$ 0,95 [0,28; 3,26], $p=0,940$ -0,30% [-8,21%; 7,61%], $p=0,941$
Quelle: Tabelle 3.17 in den Zusatzanalysen (Anhang 4-G)					
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					

Während bei den Nicht-Weißen kein wesentlicher Unterschied zwischen beiden Therapien vorliegt, ist bei den Weißen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Q2M zu beobachten ($p=0,014$).

Für den Faktor „Alter“ liegt für die SOC *Injury, poisoning and procedural complications* ein Beleg für Effektmodifikation vor ($p=0,041$). Die entsprechenden Subgruppenergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 4-99: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse der System Organ Class „Injury, poisoning and procedural complications“ bis Woche 48; 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	9 (11)	17 (17)	0,62 [0,29; 1,31], $p=0,210$ 0,57 [0,24; 1,36], $p=0,206$ -6,63% [-16,63%; 3,36%], $p=0,193$
35 - < 50 Jahre					
ATLAS-2M	154	143	8 (5)	27 (19)	0,28 [0,13; 0,59], $p<0,001$ 0,24 [0,10; 0,54], $p<0,001$ -13,69% [-21,00%; -6,38%], $p<0,001$
≥ 50 Jahre					
ATLAS-2M	89	86	14 (16)	14 (16)	0,97 [0,49; 1,91], $p=0,921$ 0,96 [0,43; 2,15], $p=0,921$ -0,55% [-11,42%; 10,32%], $p=0,921$
Quelle: Tabelle 3.17 in den Zusatzanalysen (Anhang 4-G)					
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					

Für die zwei Altersgruppen bis 50 Jahre liegt jeweils ein numerischer Trend zugunsten von Q2M vor. Für die älteren Patienten ist kein wesentlicher Unterschied zwischen den Therapien zu sehen. Für die Gruppe der 35 bis 50-Jährigen ist der Unterschied zugunsten von Q2M statistisch signifikant ($p<0,001$).

4.3.1.3.25.9 Subgruppenanalysen: Unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 48 – 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 48 – RCT

Für den Faktor Region liegt ein Beleg für Effektmodifikation vor ($p=0,037$). Die entsprechenden Subgruppenergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 4-100: Subgruppenergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 48; 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	3 (3)	3 (2)	1,14 [0,24; 5,56], $p=0,867$ 1,15 [0,23; 5,80], $p=0,868$ 0,32% [-3,45%; 4,09%], $p=0,868$
Europa					
ATLAS-2M	165	155	8 (5)	8 (5)	0,94 [0,36; 2,44], $p=0,898$ 0,94 [0,34; 2,56], $p=0,898$ -0,31% [-5,10%; 4,47%], $p=0,898$
Sonstige					
ATLAS-2M	44	37	6 (14)	0 (0)	NA NA 15,40% [-18,71%; 49,52%], $p=0,376$
Quelle: Tabelle 3.23 in den Zusatzanalysen (Anhang 4-G)					
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					

Für die Patienten aus Nordamerika und Europa sind die Raten vergleichbar für beide Therapiearme. Für die Patienten der „sonstigen“ Regionen ist ein numerischer Trend zugunsten der zweimonatigen Injektion zu sehen. Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

4.3.1.3.25.11 Subgruppenanalysen: Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, 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 48 – 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 48 – 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 48 – 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: Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48 – 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 48 – 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 48 – 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 48 – RCT

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

**4.3.1.3.25.19 Subgruppenanalysen: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse:
Krämpfe bis Woche 48 – 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 48 – 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 48 – 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 48 – 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 48 – 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 48 – 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 4-101: Übersicht der Studien inkl. der zugehörigen Quellen zur Bewertung des Zusatznutzens

Studie	verfügbare Quellen			
	Studienberichte	Registereinträge	Publikationen	Zusatzanalysen
ATLAS-2M	(31)	(29, 30)	(32)	(26) 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 4-102: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT für indirekte Vergleiche

Studie ^a	Zulassungsstudie (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
<p>^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.</p> <p>Die Studiendauer ist für die jeweilige Dauer des randomisierten Vergleichs angegeben.</p> <p>Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q1M = einmal monatlich, ABC = Abacavir, DTG = Dolutegravir, 3TC = Lamivudin</p>					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-102 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 11.01.2021 ab.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-102 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-103: 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.

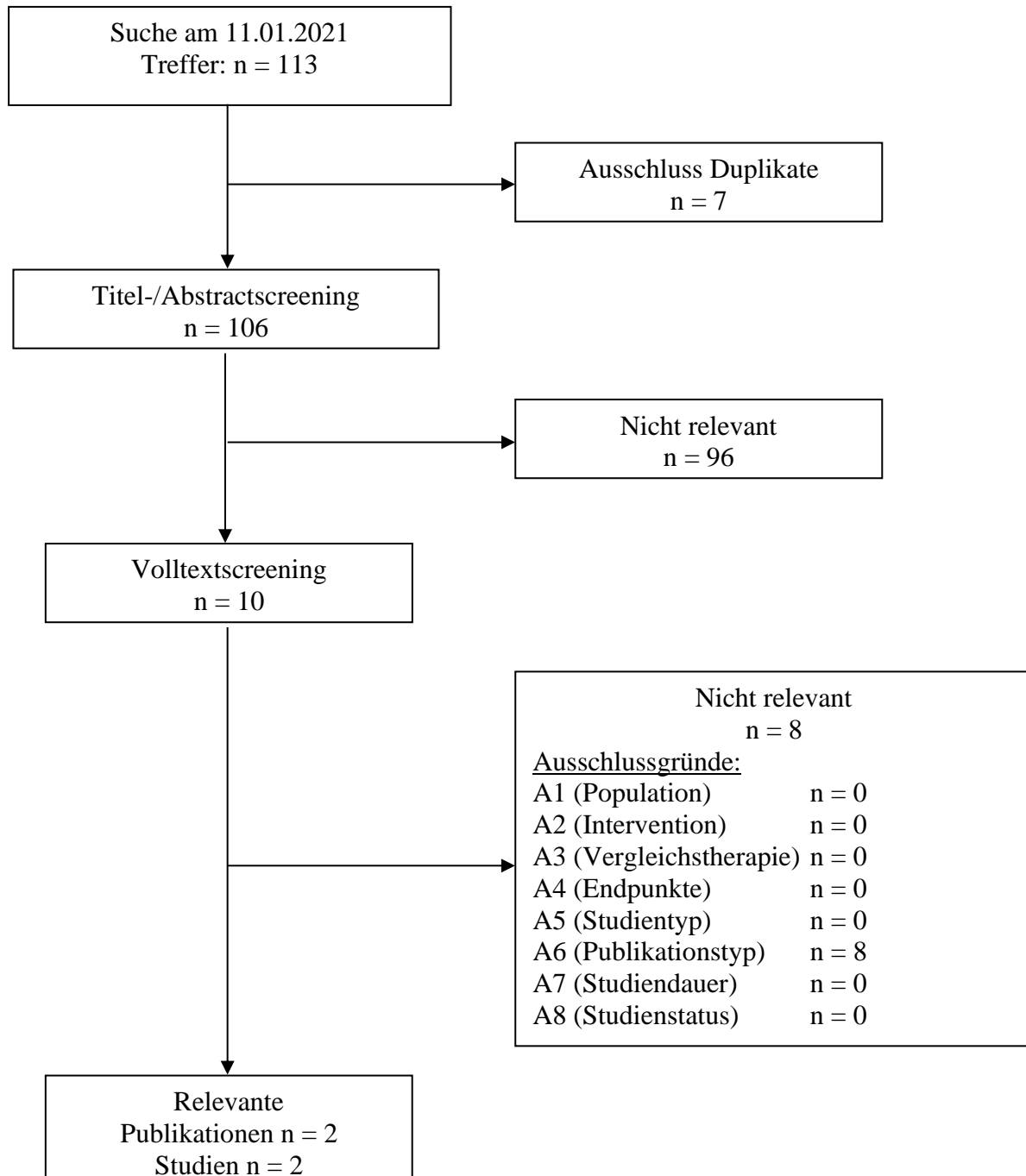


Abbildung 8: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien für indirekte Vergleiche

Studien aus der Suche in Studienregistern:

Tabelle 4-104: 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 (34) EudraCT 2016-001646-25 (35)	ja	ja	laufend
ATLAS 201585	NCT02951052 (36) EudraCT 2016-001647-39 (37)	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 4-104 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 11.01.2021 (ClinicalTrials.gov und EU-CTR) bzw. am 12.01.2021 (ICTRP) durchgeführt.

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

Tabelle 4-105: 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 4-105 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 11.01.2021 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 4-106: 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 (31)	ja (29, 30)	ja (32)
CAB + RPV Q1M vs. CAR						
FLAIR	ja	ja	nein	ja (38)	ja (34, 35)	ja (39)
ATLAS	ja	ja	nein	ja (40)	ja (36, 37)	ja (41)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

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

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

Tabelle 4-107: 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: <ul style="list-style-type: none"> • 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

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

ATLAS 201585	RCT, offen, parallel, Nichtunterlegenheits- studie	Erwachsene HIV-1 infizierte Patienten, vorbehandelt, virologisch supprimiert	CAB+RPV Q1M (n=310) individuelle ART (n=308)	randomisierte Behandlung: 52 Wochen einarmige Verlängerungsphase im Anschluss 1. Datenschnitt (primäre Analyse): 29.05.2018 Finaler Datenschnitt: 16.04.2019	weltweit (Argentinien, Australien, Kanada, Frankreich, Deutschland, Italien, Korea, Mexiko, Russland, Südafrika, Spanien, Schweden, USA) Studienbeginn: 10/2016 letzter Patientenbesuch für 48 Wochen- Auswertung: 05/2018 letzter Patientenbesuch für 96 Wochen- Auswertung: 04/2019	Anteil Patienten mit Viruslast \geq 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 = Emtricitabin, TDF = Tenofovidiproxil, TAF = Tenofoviralfenamid						

Tabelle 4-108: Charakterisierung der Interventionen – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	CAB+RPV Q1M	CAR	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
FLAIR 201584	<p>orale Lead-in Phase (4 Wochen):</p> <p>CAB: 1 × 30 mg Tablette einmal täglich, oral einzunehmen</p> <p style="text-align: center;">+</p> <p>RPV: 1 × 25 mg Tablette einmal täglich, oral einzunehmen</p> <p>Beginn der Erhaltungphase (einmalig nach der 4-wöchigen <i>Lead-in</i> Phase):</p> <p>CAB: 1 × 600 mg langwirksam, Injektion, intramuskulär</p> <p style="text-align: center;">+</p> <p>RPV: 1 × 900 mg langwirksam, Injektion, intramuskulär</p> <p>Erhaltungphase (ab Woche 8):</p> <p>CAB: 1 × 400 mg langwirksam, Injektion, intramuskulär, alle 4 Wochen</p> <p style="text-align: center;">+</p> <p>RPV: 1 × 600 mg langwirksam, Injektion, intramuskulär, alle 4 Wochen</p>	<p>ab Tag 1: Weiterführen der Therapie wie in Induktionsphase (s. Spalte rechts)</p>	<p>Induktionsphase (Woche -20 bis Tag 1):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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

<p>ATLAS 201585</p>	<p>orale Lead-in Phase (4 Wochen):</p> <p>CAB: 1 × 30 mg Tablette einmal täglich, oral einzunehmen</p> <p style="text-align: center;">+</p> <p>RPV: 1 × 25 mg Tablette einmal täglich, oral einzunehmen</p> <p>Beginn der Erhaltungphase (einmalig nach 4 Wochen):</p> <p>CAB: 1 × 600 mg langwirksam, Injektion, intramuskulär</p> <p style="text-align: center;">+</p> <p>RPV: 1 × 900 mg langwirksam, Injektion, intramuskulär</p> <p>Erhaltungphase (ab Woche 8):</p> <p>CAB: 1 × 400 mg langwirksam, Injektion, intramuskulär, alle 4 Wochen</p> <p style="text-align: center;">+</p> <p>RPV: 1 × 600 mg langwirksam, Injektion, intramuskulär, alle 4 Wochen</p>	<p>Weiterführen der aktuellen ART bestehend aus 2 NRTI + 1 INI, NNRTI oder PI gemäß den jeweiligen Fachinformationen einzunehmen.</p>
<p>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</p>		

Der CAR-Arm in der Studie FLAIR wird im Folgenden ausschließlich als ABC/DTG/3TC-Arm bezeichnet, da die Mehrheit der Patienten (95 %) diese Kombination als antiretrovirale Therapie bekam. Diese Bezeichnung entspricht auch der Terminologie des Studienberichts der FLAIR, in welchem der Vergleichsarm überwiegend als ABC/DTG/3TC benannt wird.

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

Tabelle 4-109: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	201584 FLAIR		201585 ATLAS	
	CAB+RPV Q1M N=283	ABC/DTG/3TC N=283	CAB+RPV Q1M N=308	individuelle ART N=308
Geschlecht bei Geburt, n (%)				
männlich	220 (78)	219 (77)	209 (68)	204 (66)
weiblich	63 (22)	64 (23)	99 (32)	104 (34)
Alter [Jahre], Median [Min - Max]	34,0 [19-68]	34,0 [18-68]	40,0 [21-74]	43,0 [18-82]
Alter, n (%)				
< 35 Jahre	143 (51)	145 (51)	80 (26)	80 (26)
35 bis < 50 Jahre	107 (38)	109 (39)	162 (53)	132 (43)
≥ 50 Jahre	33 (12)	29 (10)	66 (21)	96 (31)
BMI [kg/m ²], Median [Min - Max]	24,1 [17,3-44,9]	24,0 [12,6-47,4]	25,5 [15,3-50,9]	33,0 [17,8-57,7]
Abstammung, n (%)				
hispanisch/lateinamerikanisch	28 (10)	40 (14)	35 (11)	34 (11)
andere	255 (90)	243 (86)	273 (89)	274 (89)
Ethnie, n (%)				
weiß	216 (76)	201 (71)	214 (69)	207 (67)
nicht-weiß	67 (24)	80 (28)	94 (31)	101 (33)
Region, n (%)				
Nordamerika	47 (17)	62 (22)	93 (30)	107 (35)
Europa	213 (75)	192 (68)	145 (47)	146 (47)
Andere	23 (8)	29 (10)	70 (23)	55 (18)
Baseline Viruslast ^a , n (%)				
< 1.000 Kopien/ml	9 (3)	5 (2)	kA	kA

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

1.000 bis < 10.000 Kopien/ml	64 (23)	71 (25)	kA	kA
10.000 bis < 50.000 Kopien/ml	95 (34)	113 (40)	kA	kA
50.000 bis < 100.000 Kopien/ml	59 (21)	38 (13)	kA	kA
100.000 bis < 200.000 Kopien/ml	30 (11)	33 (12)	kA	kA
≥ 200.000 Kopien/ml	26 (9)	23 (8)	kA	kA
Baseline CD4+ Zellzahl [pro mm ³], n (%)				
< 350	19 (7)	27 (10)	23 (7)	27 (9)
350 bis < 500	64 (23)	60 (21)	56 (18)	57 (19)
≥ 500	200 (71)	196 (69)	229 (74)	224 (73)
CDC-Kategorie zu Baseline, n (%)				
Klasse 1	200 (71)	196 (69)	229 (74)	224 (73)
Klasse 2	78 (28)	82 (29)	78 (25)	83 (27)
Klasse 3	5 (2)	5 (2)	1 (<1)	1 (<1)
ART während Screening [nur ATLAS], n (%)				
PI + NRTI	-	-	51 (17)	54 (18)
NNRTI + NRTI	-	-	155 (50)	155 (50)
INI + NRTI	-	-	102 (33)	99 (32)
Dauer vorheriger ART-Behandlung [nur ATLAS] [Monate], Median [Min - Max]	-	-	52,0 [7-222]	52,0 [7-257]
<p>Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q1M = einmal monatlich, ART = antiretrovirale Therapie, ABC = Abacavir, DTG = Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, 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</p> <p>^a Für FLAIR liegen nur Werte zu Beginn der Induktionsphase (Woche -20) vor. Für ATLAS liegen keine Angaben vor, die Patienten waren laut Einschlusskriterien virologisch supprimiert.</p>				

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 Patientenpopulationen der beiden Studien FLAIR und ATLAS sind sowohl studienübergreifend als auch zwischen den Studienarmen bezüglich ihrer Patientencharakteristika sehr gut balanciert und daher weitgehend vergleichbar. In der FLAIR waren ca. zehn Prozentpunkte mehr männliche Patienten eingeschlossen, und das mediane Alter lag ca. sechs bis neun Jahre niedriger als in ATLAS. Die Mehrheit der Patienten war kaukasischer Abstammung. Die Patienten in ATLAS sind mit im Median 52 Monaten ART-Vorbehandlungsdauer deutlich länger vorbehandelt als die Patienten in FLAIR und erhielten in dieser Periode eine individuelle ART.

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 kürzeren Behandlungsgeschichte und Dauer der virologischer Suppression (im Vergleich

zur Studie ATLAS) 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.

Für ATLAS war ausschließlich die Analyse nach 48 Wochen geplant, d.h. es waren a priori keine Zwischenauswertungen definiert. Obwohl die Studie nach 48 Wochen noch nicht beendet ist, endet nach 48 Wochen die randomisierte Studienphase. Für die Auswertung der FLAIR war a priori eine Zwischenauswertung nach 48 Wochen geplant. Die primäre Analyse war nach 96 Wochen Studiendauer geplant. Zum Zeitpunkt dieser Dossiererstellung ist die Auswertung nach 48 Wochen diejenige, die den aktuell relevanten Datenschnitt zur Bewertung des Zusatznutzens darstellt, da für die Durchführung eines indirekten Vergleichs erforderliche Vergleichsstudie mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATLAS-2M) zum Zeitpunkt der Dossier-Erstellung noch keine Auswertung nach 96 Wochen Studiendauer vorliegt.

Da die Studiendurchführung in beiden Fällen 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.

4.3.2.1.2.2 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 4-110: 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
ATLAS	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es handelt sich bei beiden Studien um randomisierte, kontrollierte Studien. Die Zuordnung der Patienten zu den Behandlungsgruppen erfolgte mittels eines zuvor generierten zufälligen Randomisierungs-codes. Die Studien waren 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 Verzerrungspotenzial ursächlich wären.

Die offene Studiendurchführung allein führt nicht dazu, dass die Studien 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 4-111: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Endpunkt	untersucht in Studie		
	ATLAS-2M	FLAIR	ATLAS
Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48	ja	ja	Ja
Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 48	ja	ja	Ja
Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 48	ja	ja	Ja
Veränderung des SF-12 gegenüber Baseline zu Woche 48	nein	ja	Ja
Veränderung des HAT-QoL-Score gegenüber Baseline zu Woche 48	ja	ja	Ja
Veränderung des HIVTSQ-Score gegenüber Baseline zu Woche 48	ja	ja	Ja
Mortalität bis Woche 48	ja	ja	Ja
Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48	ja	ja	Ja
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 48	ja	ja	Ja
Unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 48	ja	ja	Ja
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 48	ja	ja	Ja
Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Therapieabbruch geführt hatten	ja	ja	Ja
Inzidenz von CDC Klasse 3 Ereignissen bis Woche 48	ja	ja	Ja
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Injektionsstelle bis Woche 48	ja	ja	Ja
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatotoxizität bis Woche 48	ja	ja	Ja
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48	ja	ja	Ja
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag bis Woche 48	ja	ja	Ja
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Verlängerung bis Woche 48	ja	ja	Ja
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropsychiatrische Ereignisse bis Woche 48	ja	ja	Ja
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krämpfe bis Woche 48	ja	ja	Ja

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gewichtszunahme bis Woche 48	ja	ja	Ja
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Rhabdomyolyse bis Woche 48	ja	ja	Ja
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Pankreatitis bis Woche 48	ja	ja	Ja
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ereignisse, die den Kreatinin-Spiegel beeinflussen, bis Woche 48	ja	ja	Ja
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ereignisse bzgl. der Sicherheit bei Schwangerschaft bis Woche 48	ja	ja	Ja

4.3.2.1.3.1 Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48 – 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 4-112: 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		•	•
	ATLAS		•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

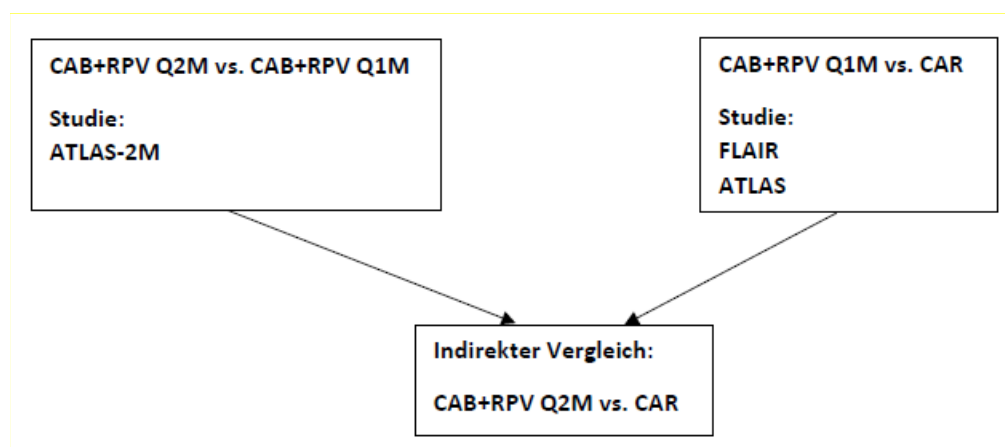


Abbildung 9: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48

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 48

Studie	Operationalisierung
FLAIR	<p>Die Responderrate (Rate des virologischen Erfolgs, d.h. VL < 50 Kopien/ml) zu Woche 48 wurde nach dem Snapshot-Algorithmus (der FDA) bestimmt.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Ein Patient wird auch als Non-Responder gezählt, wenn er seine ART ändert, was laut Protokoll nicht zulässig ist.</p> <p>Im Anschluss an diese Operationalisierung ist der Snapshot-Algorithmus zusätzlich zum besseren Verständnis grafisch dargestellt.</p> <p>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).</p>
ATLAS	<p>Die Responderrate (Rate des virologischen Erfolgs, d.h. VL < 50 Kopien/ml) zu Woche 48 wurde nach dem Snapshot-Algorithmus (der FDA) bestimmt.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Ein Patient wird auch als Non-Responder gezählt, wenn er seine ART ändert, was laut Protokoll nicht zulässig ist.</p> <p>Im Anschluss an diese Operationalisierung ist der Snapshot-Algorithmus zusätzlich zum besseren Verständnis grafisch dargestellt.</p> <p>Die Analysen basieren auf der ITT-E Population. Die dargestellten Effektschätzer (RR, OR, RD) sind jeweils adjustiert für Geschlecht (bei Geburt) und Baseline Third Agent (PI, INI, NNRTI).</p>
ATLAS-2M	siehe Abschnitt 4.3.1

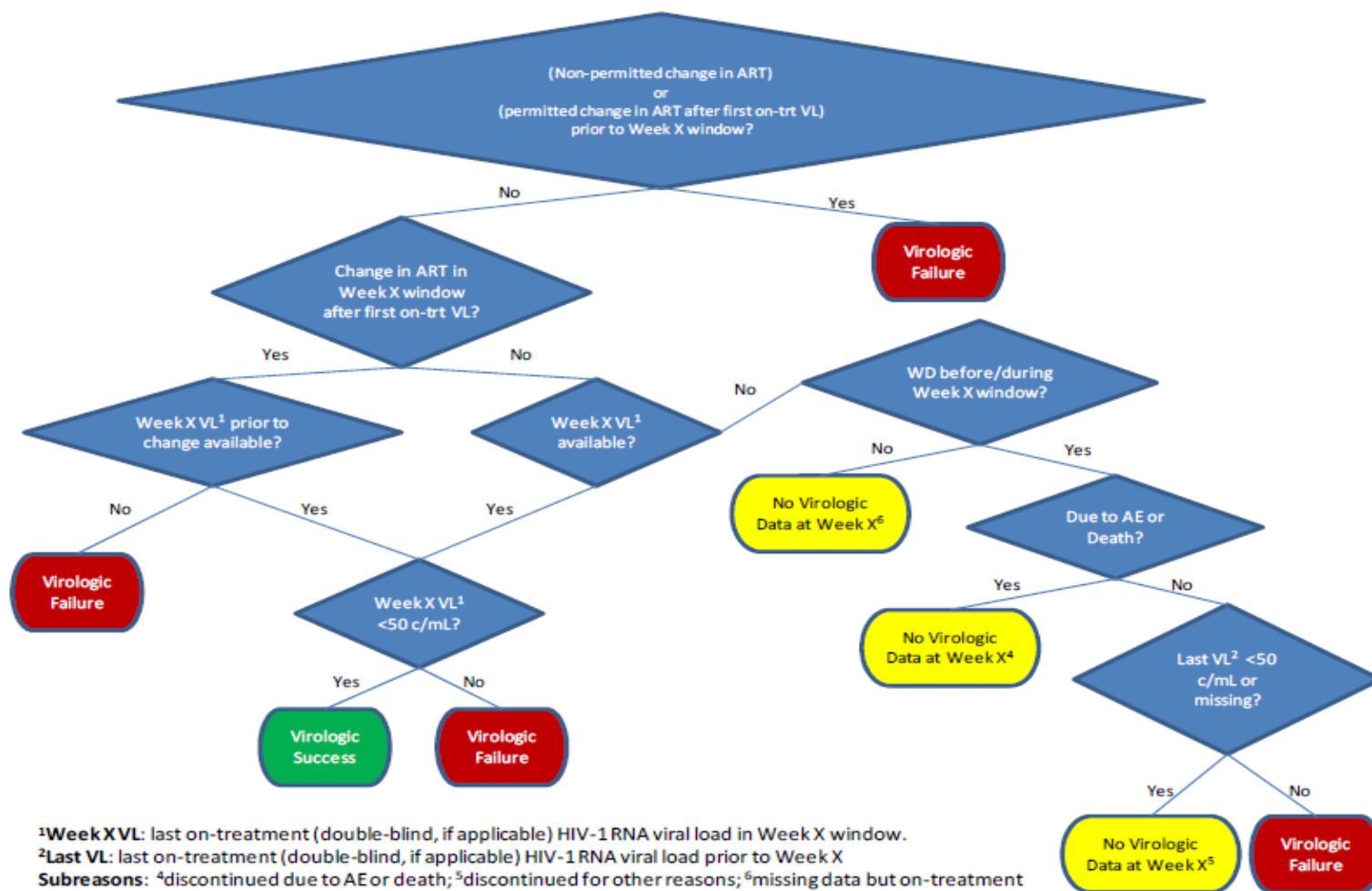


Abbildung 10: Snapshot-Algorithmus

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 4-114: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48 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	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ATLAS-2M	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studien FLAIR und ATLAS besitzen auf Studienebene jeweils 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 48 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 48 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	265 (94)	264 (93)	1,01 [0,96; 1,05], p=0,737 1,06 [0,54; 2,07], p=0,865 0,39% [-3,69%; 4,46%], p=0,204
ATLAS	308	308	285 (93)	294 (95)	0,97 [0,93; 1,01], p=0,129 0,58 [0,30; 1,17], p=0,128 -2,98% [-6,71%; 0,74%], p=0,117

Quellen: Tabellen 2.02 in den jeweiligen Zusatzanalysen (20, 21)

Effektschätzer adjustiert für Geschlecht und Viruslast zu Beginn der Induktionsphase (Woche -20; ≤ 100.000 vs. > 100.000 Kopien/ml) [FLAIR] bzw. Baseline Third Agent [ATLAS].

Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q1M = einmal monatlich, CAR = current antiretroviral regimen, 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 Studien und in beiden Therapiearmen jeweils vergleichbar und mit deutlich über 90 % sehr hoch. Es liegen jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede 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.

Die beiden eingeschlossenen Studien FLAIR und ATLAS eignen sich sehr gut für eine meta-analytische Zusammenfassung. Die beiden Studien sind bzgl. Studiendesign und Methodik sehr gut vergleichbar.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben, da keine Hinweise existieren, dass die Studienkollektive bzgl. ihrer Patientencharakteristika dem widersprechen würden. Das zu bewertende Arzneimittel sowie die Therapien der

zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden jeweils gemäß ihres bestimmungsgemäßen Gebrauchs verabreicht. Die Studienergebnisse können somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

Für den vorliegenden Endpunkt liegt lediglich geringe Heterogenität vor ($I^2 = 37,1\%$). Die Ergebnisse der Einzelstudien werden meta-analytisch anhand des Modells mit festen Effekten kombiniert und interpretiert. Die Schätzwerte des Modells mit zufälligen Effekten werden zusätzlich berichtet. Im Folgenden werden zunächst die meta-analytischen Effektschätzer tabellarisch präsentiert und anschließend grafisch mittels eines Forest-Plots dargestellt.

Tabelle 4-116: Ergebnisse der Meta-Analyse für Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche

	Relatives Risiko CAB+RPV Q1M vs. CAR [95% KI], p-Wert
Heterogenität: $I^2=37,1\%$, p-Wert der Q-Statistik: $p=0,207$	
Modell mit festen Effekten	0,99 [0,96 ; 1,02] $p=0,361$
Modell mit zufälligen Effekten	0,99 [0,95 ; 1,03] $p=0,497$
Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q1M = einmal monatlich, CAR = current antiretroviral regimen, KI= Konfidenzintervall	

Auch in der Meta-Analyse liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Therapien vor.

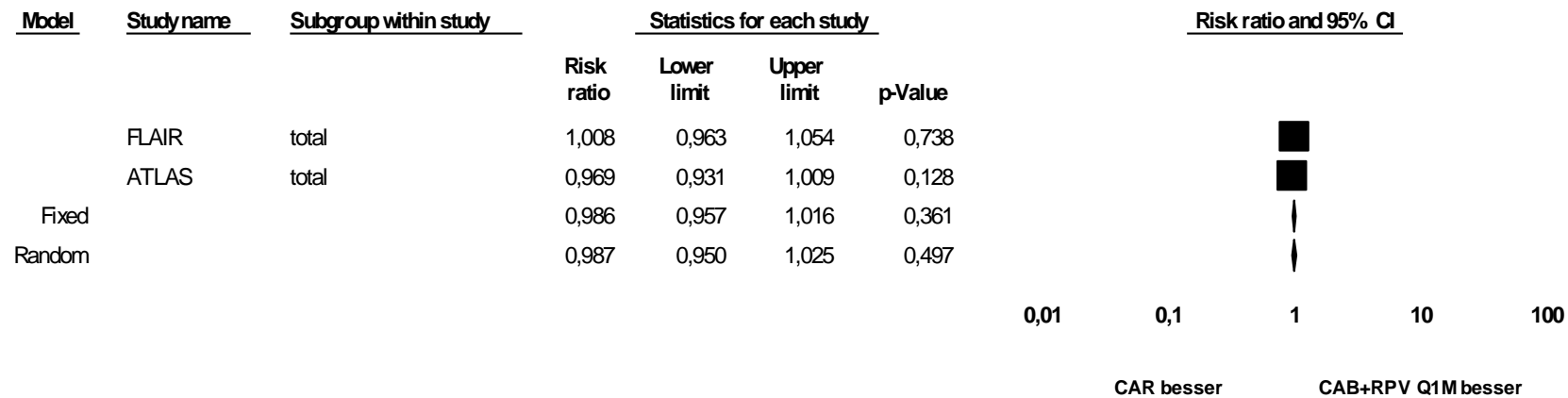


Abbildung 11: Meta-Analyse für Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche; CAB+RPV Q1M vs. CAR

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 4-117: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48

	Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert
CAB+RPV Q2M vs. CAB+RPV Q1M^a	1,02 [0,98; 1,07] p=0,369
CAB+RPV Q1M vs. CAR^b	0,99 [0,96 ; 1,02] p=0,361
indirekter Vergleich: CAB+RPV Q2M vs. CAR	1,01 [0,95; 1,06] p=0,831
^a Ergebnis der Studie ATLAS-2M ^b Ergebnis der Meta-Analyse der Studien FLAIR und ATLAS Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q2M = einmal alle zwei Monate, Q1M = einmal monatlich, CAR = current antiretroviral regimen, KI = Konfidenzintervall	

Das Ergebnis des indirekten Vergleichs zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Therapien.

Die Heterogenität der Meta-Analyse für den Vergleich CAB + RPV Q1M vs. CAR ist gering und daher ist die Anwendung der Bucher-Methode 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 drei 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 48 – 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 4-118: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich für den Endpunkt Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 48 herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	CAB+RPV Q2M	CAB+RPV Q1M	CAR
1	ATLAS-2M	•	•	
2	FLAIR		•	•
	ATLAS		•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

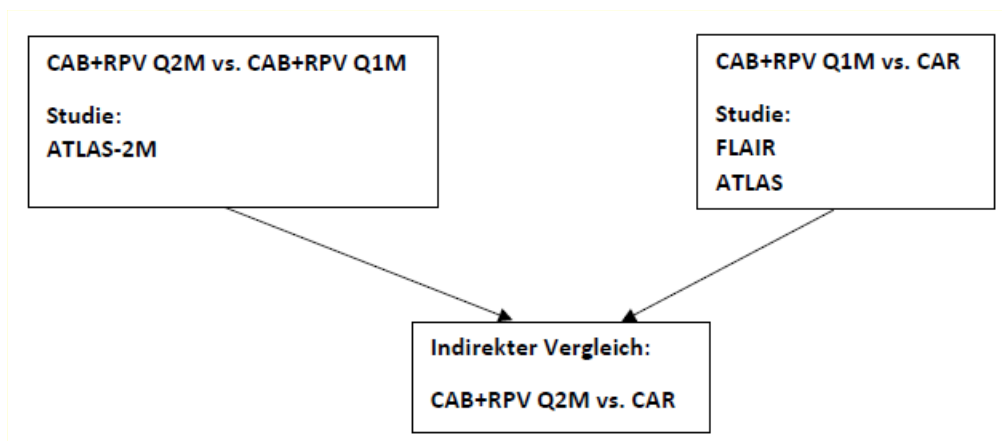


Abbildung 12: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 48

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

Tabelle 4-119: Operationalisierung von Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 48

Studie	Operationalisierung
FLAIR	<p>Die Rate der Patienten mit virologischem Nichtansprechen (≥ 50 Kopien/ml) zu Woche 48 wurde nach dem Snapshot-Algorithmus (der FDA) bestimmt.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Ein Patient wird auch als Non-Responder gezählt, wenn er seine ART ändert, was laut Protokoll nicht zulässig ist.</p> <p>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).</p>
ATLAS	<p>Die Rate der Patienten mit virologischem Nichtansprechen (≥ 50 Kopien/ml) zu Woche 48 wurde nach dem Snapshot-Algorithmus (der FDA) bestimmt.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Ein Patient wird auch als Non-Responder gezählt, wenn er seine ART ändert, was laut Protokoll nicht zulässig ist.</p> <p>Die Analysen basieren auf der ITT-E Population. Die dargestellten Effektschätzer (RR, OR, RD) sind jeweils adjustiert für Geschlecht (bei Geburt) und Baseline Third Agent (PI, INI, NNRTI).</p>
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 4-120: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 48 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	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ATLAS-2M	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studien FLAIR und ATLAS besitzen auf Studienebene jeweils 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 48 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 4-121: Ergebnisse für Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 48 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	6 (2,1)	7 (2,5)	0,86 [0,29; 2,53], p=0,790 0,86 [0,28; 2,58], p=0,783 -0,37% [-2,83%; 2,10%], p=0,769
ATLAS	308	308	5 (1,6)	3 (1,0)	1,66 [0,40; 6,89], p=0,484 1,67 [0,40; 7,06], p=0,485 0,65% [-1,16%; 2,45%], p=0,484

Quellen: Tabellen 2.01 in den jeweiligen Zusatzanalysen (20, 21)

Effektschätzer adjustiert für Geschlecht und Viruslast zu Beginn der Induktionsphase (Woche -20; ≤ 100.000 vs. > 100.000 Kopien/ml) [FLAIR] bzw. Baseline Third Agent [ATLAS].

Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q1M = einmal monatlich, CAR = current antiretroviral regimen, 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 Studien und in beiden Therapiearmen jeweils vergleichbar und mit ca. 1 bis 2,5 % sehr niedrig. Es liegen jeweils keine statistisch signifikanten 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.

Die beiden eingeschlossenen Studien FLAIR und ATLAS eignen sich sehr gut für eine meta-analytische Zusammenfassung. Die beiden Studien sind bzgl. Studiendesign und Methodik sehr gut vergleichbar.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben, da keine Hinweise existieren, dass die Studienkollektive bzgl. ihrer Patientencharakteristika dem widersprechen würden. Das zu bewertende Arzneimittel sowie die Therapien der

zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden jeweils gemäß ihres bestimmungsgemäßen Gebrauchs verabreicht. Die Studienergebnisse können somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

Für den vorliegenden Endpunkt liegt keine Heterogenität vor ($I^2 = 0\%$). Die Ergebnisse der Einzelstudien werden meta-analytisch anhand des Modells mit festen Effekten kombiniert und interpretiert. Die Schätzwerte des Modells mit zufälligen Effekten werden zusätzlich berichtet. Im Folgenden werden zunächst die meta-analytischen Effektschätzer tabellarisch präsentiert und anschließend grafisch mittels eines Forest-Plots dargestellt.

Tabelle 4-122: Ergebnisse der Meta-Analyse für Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche

	Relatives Risiko CAB+RPV Q1M vs. CAR [95% KI], p-Wert
Heterogenität: $I^2=0\%$, p-Wert der Q-Statistik: $p=0,472$	
Modell mit festen Effekten	1,10 [0,46 ; 2,59] p=0,834
Modell mit zufälligen Effekten	1,10 [0,46 ; 2,59] p=0,834
Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q1M = einmal monatlich, CAR = current antiretroviral regimen, KI= Konfidenzintervall	

Auch in der Meta-Analyse liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Therapien vor.

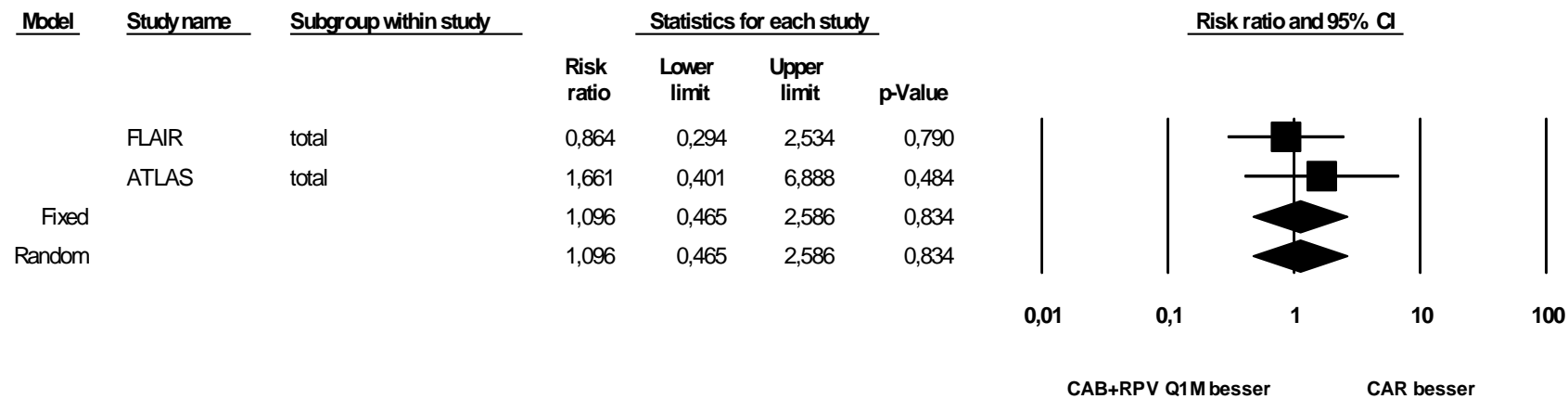


Abbildung 13: Meta-Analyse für Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche; CAB+RPV Q1M vs. CAR

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 4-123: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 48

	Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert
CAB+RPV Q2M vs. CAB+RPV Q1M^a	1,00 [0,29; 3,42] p=1,000
CAB+RPV Q1M vs. CAR^b	1,10 [0,46 ; 2,59] p=0,834
indirekter Vergleich: CAB+RPV Q2M vs. CAR	1,10 [0,24; 4,91] p=0,905
^a Ergebnis der Studie ATLAS-2M ^b Ergebnis der Meta-Analyse der Studien FLAIR und ATLAS Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q2M = einmal alle zwei Monate, Q1M = einmal monatlich, CAR = current antiretroviral regimen, KI = Konfidenzintervall	

Das Ergebnis des indirekten Vergleichs zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Therapien.

Die Heterogenität der Meta-Analyse für den Vergleich CAB + RPV Q1M vs. CAR ist gering und daher ist die Anwendung der Bucher-Methode 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 drei 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 48 – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-124: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich für den Endpunkt Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 48 herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	CAB+RPV Q2M	CAB+RPV Q1M	CAR
1	ATLAS-2M	•	•	
2	FLAIR ATLAS		• •	• •

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

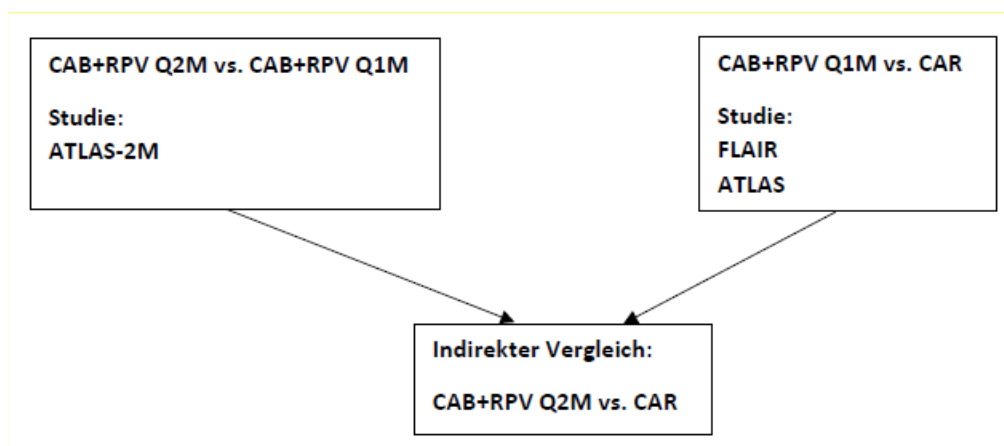


Abbildung 14: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 48

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

Tabelle 4-125: Operationalisierung von Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 48

Studie	Operationalisierung
FLAIR	Die CD4+ Zellzahl wurde zu jedem Studienbesuch bestimmt. Dargestellt werden die mittleren Änderungen gegenüber Baseline zu Woche 48. Die Analysen basieren jeweils auf der ITT-E Population. Für die mittleren Änderungen werden die Ergebnisse mittels MMRM (<i>Mixed Model for Repeated Measures</i>) 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	Die CD4+ Zellzahl wurde zu jedem Studienbesuch bestimmt. Dargestellt werden die mittleren Änderungen gegenüber Baseline zu Woche 48. Die Analysen basieren jeweils auf der ITT-E Population. Für die mittleren Änderungen werden die Ergebnisse mittels MMRM (<i>Mixed Model for Repeated Measures</i>) angegeben, adjustiert für Visit, Geschlecht (bei Geburt), Baseline CD4+ Zellzahl (Tag 1) und Behandlung×Visit und Baseline Third Agent (PI, INI, NNRTI). 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 4-126: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 48 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	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ATLAS-2M	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studien FLAIR und ATLAS besitzen auf Studienebene jeweils 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 48 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 4-127: Ergebnisse für Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse: MMRM	
	Baseline		Woche 48		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 48 Mittelwert ± SD [/mm ³]	Mittlere Änderung zu Woche 48 Differenz ^a [95%-KI] [/mm ³] p-Wert	Mittlere Änderung zu Woche 48 Hedges' g Differenz ^a [95%-KI] p-Wert
	N	Mittelwert ± SD [/mm ³]	N	Mittelwert ± SD [/mm ³]			
FLAIR							
CAB+RPV Q1M	283	666,4±272,1	246	703,2±285,8	40,2±195,2	-36,11 [-68,08; -4,13]	-0,19 [-0,36; -0,02]
ABC/DTG/3TC	283	645,7±253,4	263	731,2±272,5	79,9±194,6	p=0,027	p=0,033
ATLAS							
CAB+RPV Q1M	308	678,5±257,1	263	685,3±263,0	9,9±187,2	-13,34 [-41,40; 14,72]	-0,08 [-0,24; 0,09]
individuelle ART	308	692,8±288,7	290	716,7±292,9	19,4±168,8	p=0,351	p=0,361

Quelle: Tabellen 2.03 und 2.04 in den jeweiligen Zusatzanalysen (20, 21)

^a Differenz: CAB + RPV Q1M minus Vergleichstherapie

Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q1M = einmal monatlich, ART = antiretrovirale Therapie, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, MMRM = Mixed Model for Repeated Measures

MMRM: adjustiert für Visit, Geschlecht (bei Geburt), Baseline CD4+ Zellzahl (Tag 1) und Behandlung×Visit und Viruslast zu Beginn der Induktionsphase (Woche -20) [FLAIR] bzw. Baseline Third Agent [ATLAS]

In beiden Studien steigen die mittleren CD4+ Zellzahlen in beiden Therapiearmen jeweils an. In FLAIR ist dieser Anstieg insgesamt deutlicher als in ATLAS, in beiden Studien ist der Anstieg im Vergleichsarm (ABC/DTG/3TC bzw. individuelle ART) höher als unter CAB +

RPV Q1M. In FLAIR ist der beobachtete Unterschied statistisch signifikant zugunsten von ABC/DTG/3TC ($p=0,027$).

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.

Die beiden eingeschlossenen Studien FLAIR und ATLAS eignen sich sehr gut für eine meta-analytische Zusammenfassung. Die beiden Studien sind bzgl. Studiendesign und Methodik sehr gut vergleichbar.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben, da keine Hinweise existieren, dass die Studienkollektive bzgl. ihrer Patientencharakteristika dem widersprechen würden. Das zu bewertende Arzneimittel sowie die Therapien der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden jeweils gemäß ihres bestimmungsgemäßen Gebrauchs verabreicht. Die Studienergebnisse können somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

Für den vorliegenden Endpunkt liegt keine Heterogenität vor ($I^2 = 0\%$). Die Ergebnisse der Einzelstudien werden meta-analytisch anhand des Modells mit festen Effekten kombiniert und interpretiert. Die Schätzwerte des Modells mit zufälligen Effekten werden zusätzlich berichtet. Im Folgenden werden zunächst die meta-analytischen Effektschätzer tabellarisch präsentiert und anschließend grafisch mittels eines Forest-Plots dargestellt.

Tabelle 4-128: Ergebnisse der Meta-Analyse für Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche

	Hedges' g CAB+RPV Q1M vs. CAR [95% KI], p-Wert
Heterogenität: $I^2=0\%$, p-Wert der Q-Statistik: $p=0,360$	
Modell mit festen Effekten	-0,13 [-0,25 ; -0,01] p=0,032
Modell mit zufälligen Effekten	-0,13 [-0,25 ; -0,01] p=0,032
Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q1M = einmal monatlich, CAR = current antiretroviral regimen, KI= Konfidenzintervall	

Das Ergebnis der Meta-Analyse ist statistisch signifikant zugunsten der Vergleichstherapie CAR ($p=0,032$), es ist jedoch nicht klinisch relevant.

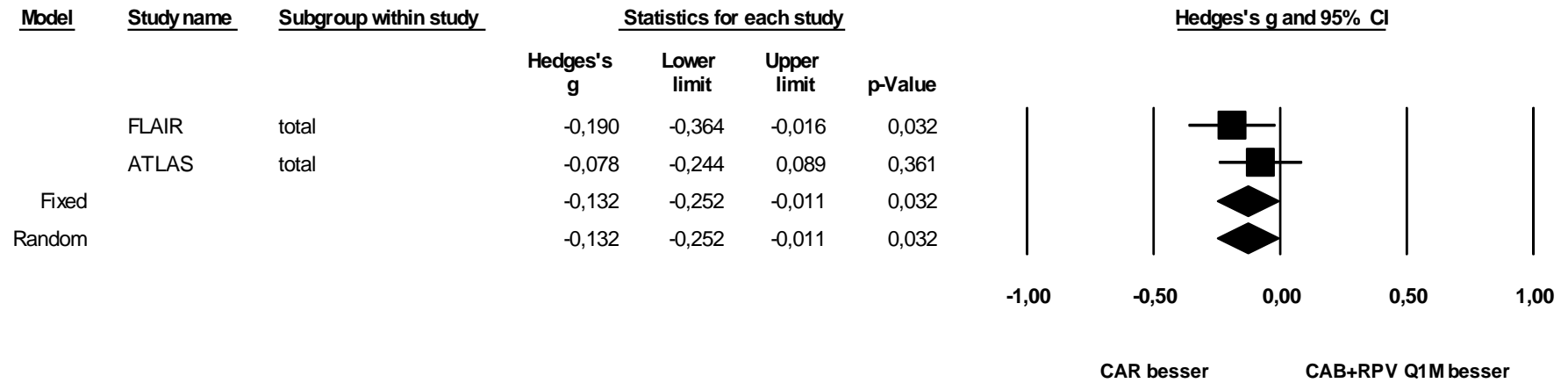


Abbildung 15: Meta-Analyse für Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche; CAB+RPV Q1M vs. CAR

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 4-129: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 48

	Hedges' g [95%-KI] p-Wert
CAB+RPV Q2M vs. CAB+RPV Q1M^a	0,06 [-0,10; 0,22] p=0,442
CAB+RPV Q1M vs. CAR^b	-0,13 [-0,25 ; -0,01] p=0,032
indirekter Vergleich: CAB+RPV Q2M vs. CAR	-0,07 [-0,27; 0,13] p=0,497
^a Ergebnis der Studie ATLAS-2M ^b Ergebnis der Meta-Analyse der Studien FLAIR und ATLAS Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q2M = einmal alle zwei Monate, Q1M = einmal monatlich, CAR = current antiretroviral regimen, KI = Konfidenzintervall	

Das Ergebnis des indirekten Vergleichs zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Therapien.

Die Heterogenität der Meta-Analyse für den Vergleich CAB + RPV Q1M vs. CAR ist gering und daher ist die Anwendung der Bucher-Methode 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 drei 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 48 – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-130: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich für den Endpunkt Veränderung des SF-12 gegenüber Baseline zu Woche 48 herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	CAB+RPV Q2M	CAB+RPV Q1M	CAR
1	ATLAS-2M			
2	FLAIR		•	•
	ATLAS		•	•

Dieser Endpunkt wurde nur in den beiden Studien FLAIR und ATLAS 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 Einzelstudien FLAIR und ATLAS für den SF-12 dargestellt, auf die Durchführung einer Meta-Analyse wird verzichtet, da die Studienergebnisse keinen Beitrag zur Bewertung eines Zusatznutzens für CAB + RPV Q2M vs. CAR liefern.

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 SF-12 gegenüber Baseline zu Woche 48

Studie	Operationalisierung
FLAIR	<p>Der SF-12 (<i>Short Form 12-Items Health Survey</i>) 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 und 48 ausfüllen. Der SF-12 sollte zum Studienbesuch unmittelbar vor dem Beginn jeglicher weiterer, für die jeweilige Visite angesetzter Messungen ausgefüllt werden.</p> <p>Hier dargestellt werden die beiden summarischen Komponenten-Scores, die sich aus dem Scoring-Algorithmus ableiten lassen, dem körperlichen und dem mentalen Komponenten Score (PCS = <i>Physical Component Score</i>, MCS = <i>Mental Component Score</i>). Es werden pro Komponenten-Score Werte von 0 bis 100 erreicht. Höhere Werte entsprechen jeweils einer besseren Lebensqualität.</p> <p>Die Analysen basieren jeweils auf der ITT-E Population. Für die mittleren Änderungen werden die Ergebnisse mittels MMRM (<i>Mixed Model for Repeated Measures</i>) 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.</p>
ATLAS	<p>Der SF-12 (<i>Short Form 12-Items Health Survey</i>) 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 und 48 ausfüllen. Der SF-12 sollte zum Studienbesuch unmittelbar vor dem Beginn jeglicher weiterer, für die jeweilige Visite angesetzter Messungen ausgefüllt werden.</p> <p>Hier dargestellt werden die beiden summarischen Komponenten-Scores, die sich aus dem Scoring-Algorithmus ableiten lassen, dem körperlichen und dem mentalen Komponenten Score (PCS = <i>Physical Component Score</i>, MCS = <i>Mental Component Score</i>). Es werden pro Komponenten-Score Werte von 0 bis 100 erreicht. Höhere Werte entsprechen jeweils einer besseren Lebensqualität.</p> <p>Die Analysen basieren jeweils auf der ITT-E Population. Für die mittleren Änderungen werden die Ergebnisse mittels MMRM (<i>Mixed Model for Repeated Measures</i>) angegeben, adjustiert für Visit, Geschlecht, Alter, Ethnizität, Baseline SF-12 Score (Tag 1) und Behandlung×Visit und Baseline Third Agent (PI, INI, NNRTI). Zusätzlich wird Hedges' g als standardisiertes Effektmaß angegeben.</p>
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 SF-12 gegenüber Baseline zu Woche 48 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	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studien FLAIR und ATLAS besitzen auf Studienebene jeweils 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 48 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 SF-12 gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse: MMRM	
	Baseline		Woche 48		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 48 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung zu Woche 48 Differenz ^a [95%-KI] p-Wert	Mittlere Änderung zu Woche 48 Hedges' g Differenz ^a [95%-KI] p-Wert
N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD				
SF-12 Mental Component Score							
FLAIR							
CAB+RPV Q1M	258	53,4±8,51	263	53,5±8,90	0,08±7,46	0,98 [-0,34; 2,30]	0,13 [-0,04; 0,31]
ABC/DTG/3TC	267	52,9±8,65	266	52,0±9,15	-0,71±8,78	p=0,147	p=0,140
ATLAS							
CAB+RPV Q1M	301	53,1±8,19	281	53,8±8,84	0,51±8,86	0,66 [-0,60; 1,93]	0,09 [-0,08; 0,25]
individuelle ART	297	53,7±7,34	296	53,6±8,04	-0,45±8,22	p=0,305	p=0,301
SF-12 Physical Component Score							
FLAIR							
CAB+RPV Q1M	258	55,9±4,69	263	55,4±5,00	-0,40±5,47	-0,12 [-0,95; 0,72]	-0,03 [-0,20; 0,15]
ABC/DTG/3TC	267	55,7±5,38	266	55,6±5,72	-0,19±5,47	p=0,783	p=0,782
ATLAS							
CAB+RPV Q1M	298	55,2±5,74	281	55,9±5,51	0,81±5,42	0,79 [-0,03; 1,60]	0,16 [-0,01; 0,33]
individuelle ART	299	54,6±5,76	296	54,8±6,24	0,11±5,77	p=0,059	p=0,060
Quelle: Tabellen 6.01 und 6.02 [FLAIR] bzw. 7.01 und 7.02 [ATLAS] in den jeweiligen Zusatzanalysen (20, 21)							
^a Differenz: CAB + RPV Q1M minus Vergleichstherapie							
Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q1M = einmal monatlich, ABC = Abacavir, DTG = Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, ART = antiretrovirale Therapie, 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) [FLAIR] bzw. Baseline Third Agent [ATLAS]							

Die mittleren Werte ändern sich im Studienverlauf für beide Scores und in beiden Studien kaum. Es liegen jeweils keine statistisch signifikanten bzw. klinisch relevanten Unterschiede vor.

Folgende Abbildungen zeigen die absoluten Werte im Studienverlauf.

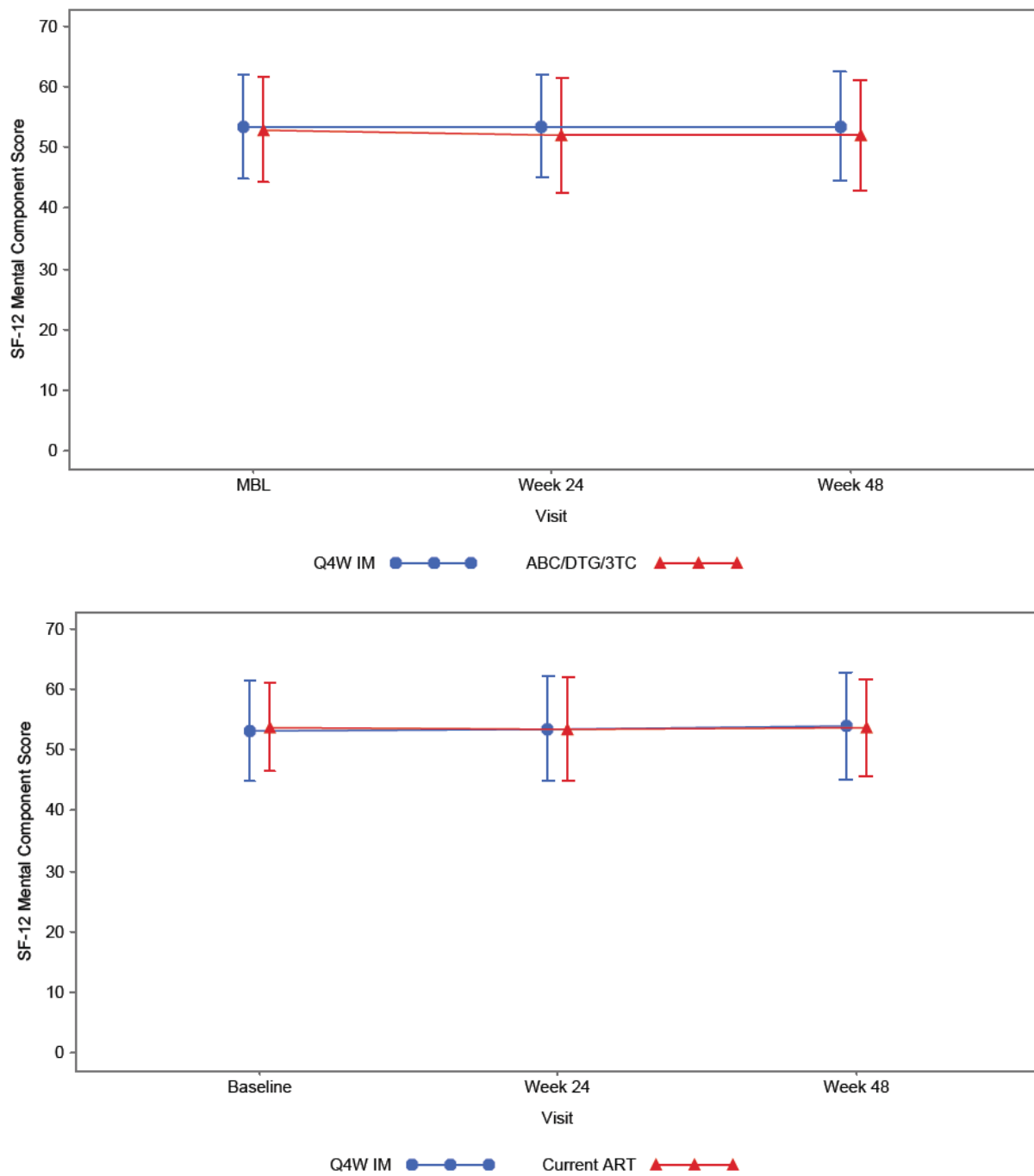


Abbildung 16: Verlauf der absoluten Werte des SF-12 Mental Component Score im Studienverlauf (oben: FLAIR, unten: ATLAS) [Mittelwert ± Standardabweichung]

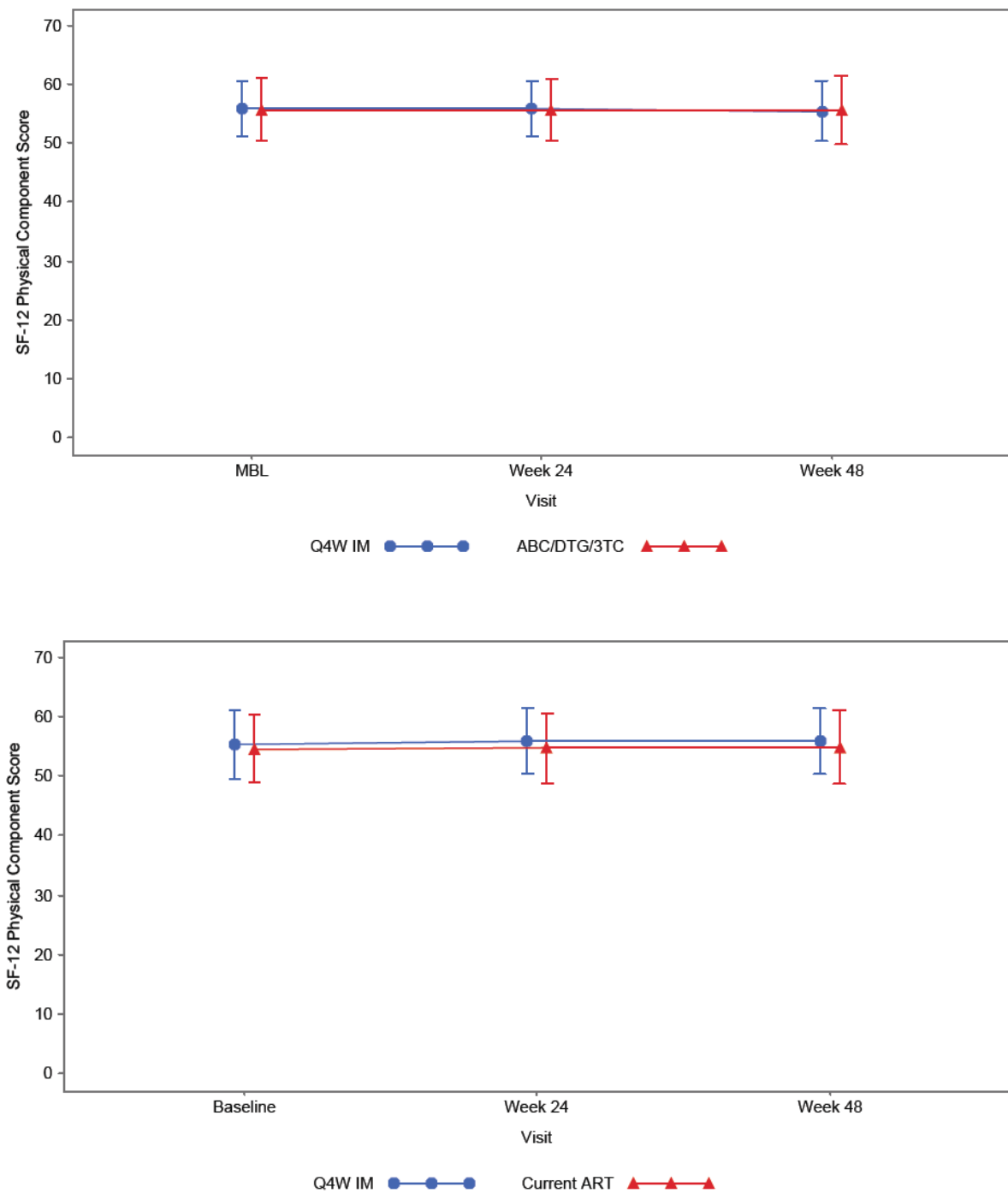


Abbildung 17: Verlauf der absoluten Werte des SF-12 Physical Component Score im Studienverlauf (oben: FLAIR, unten: ATLAS) [Mittelwert ± Standardabweichung]

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.

Es wurde keine Meta-Analyse für diesen Endpunkt durchgeführt, da die Studienergebnisse keinen Beitrag zur Bewertung eines Zusatznutzens für CAB + RPV Q2M vs. CAR für den SF-12 liefern.

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 den beiden Studien FLAIR und ATLAS erhoben wurde, in ATLAS-2M jedoch nicht.

4.3.2.1.3.5 Veränderung des HAT-QoL-Score gegenüber Baseline zu Woche 48 – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-134: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich für den Endpunkt Veränderung des HAT-QoL-Score gegenüber Baseline zu Woche 48 herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	CAB+RPV Q2M	CAB+RPV Q1M	CAR
1	ATLAS-2M	•	•	
2	FLAIR ATLAS		• •	• •

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

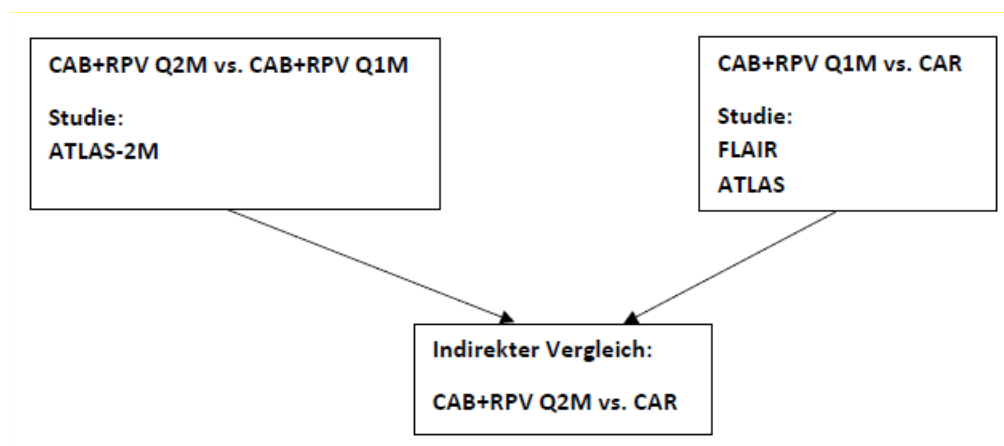


Abbildung 18: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt Veränderung des HAT-QoL-Score gegenüber Baseline zu Woche 48

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 Veränderung des HAT-QoL-Score gegenüber Baseline zu Woche 48

Studie	Operationalisierung
FLAIR	<p>Der HAT-QoL (<i>HIV/AIDS Targeted Quality of Life</i>) Fragebogen wurde in dieser Studie anhand seiner Kurzform verwendet und misst anhand von 14 Fragen die Lebensqualität in den folgenden drei Dimensionen: Lebenszufriedenheit (<i>life satisfaction</i>), HIV-Medikamente, Sorgen über das Bekanntwerden der Krankheit (<i>disclosure worries</i>). Für jede Frage wird ein Erinnerungintervall von 4 Wochen verwendet, jede Frage wird mittels einer Likert Skala von 1 (die ganze Zeit) bis 5 abgefragt (niemals).</p> <p>Die Patienten sollten den HAT-QoL im Rahmen der Visiten an Tag 1 sowie zu Woche 24 und 48 ausfüllen. Der HAT-QoL sollte zum Studienbesuch unmittelbar vor dem Beginn jeglicher weiterer, für die jeweilige Visite angesetzt Messungen ausgefüllt werden.</p> <p>Hier dargestellt werden die drei summarischen Domänen: <i>Life Satisfaction Total Score</i>, <i>HIV Medication Total Score</i> und <i>Disclosure Worries Total Score</i>. Es werden pro Domäne Werte von 0 bis 100 erreicht. Höhere Werte entsprechen jeweils einer besseren Lebensqualität.</p> <p>Die Analysen basieren jeweils auf der ITT-E Population. Für die mittleren Änderungen werden die Ergebnisse mittels MMRM (<i>Mixed Model for Repeated Measures</i>) 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.</p>
ATLAS	<p>Der HAT-QoL (<i>HIV/AIDS Targeted Quality of Life</i>) Fragebogen wurde in dieser Studie anhand seiner Kurzform verwendet und misst anhand von 14 Fragen die Lebensqualität in den folgenden drei Dimensionen: Lebenszufriedenheit (<i>life satisfaction</i>), HIV-Medikamente, Sorgen über das Bekanntwerden der Krankheit (<i>disclosure worries</i>). Für jede Frage wird ein Erinnerungintervall von 4 Wochen verwendet, jede Frage wird mittels einer Likert Skala von 1 (die ganze Zeit) bis 5 abgefragt (niemals).</p> <p>Die Patienten sollten den HAT-QoL im Rahmen der Visiten an Tag 1 sowie zu Woche 24 und 48 ausfüllen. Der HAT-QoL sollte zum Studienbesuch unmittelbar vor dem Beginn jeglicher weiterer, für die jeweilige Visite angesetzt Messungen ausgefüllt werden.</p> <p>Hier dargestellt werden die drei summarischen Domänen: <i>Life Satisfaction Total Score</i>, <i>HIV Medication Total Score</i> und <i>Disclosure Worries Total Score</i>. Es werden pro Domäne Werte von 0 bis 100 erreicht. Höhere Werte entsprechen jeweils einer besseren Lebensqualität.</p> <p>Die Analysen basieren jeweils auf der ITT-E Population. Für die mittleren Änderungen werden die Ergebnisse mittels MMRM (<i>Mixed Model for Repeated Measures</i>) angegeben, adjustiert für Visit, Geschlecht, Alter, Ethnizität, Baseline HAT-QoL Score (Tag 1) und Behandlung×Visit und Baseline Third Agent (PI, INI, NNRTI). Zusätzlich wird Hedges' g als standardisiertes Effektmaß angegeben.</p>
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 Veränderung des HAT-QoL-Score gegenüber Baseline zu Woche 48 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	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ATLAS-2M	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studien FLAIR und ATLAS besitzen auf Studienebene jeweils 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 HAT-QoL-Score gegenüber Baseline zu Woche 48 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 Veränderung des HAT-QoL-Score gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse: MMRM	
	Baseline		Woche 48		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 48 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung zu Woche 48	Mittlere Änderung zu Woche 48
N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD	Differenz ^a [95%-KI] p-Wert		Hedges' g Differenz ^a [95%-KI] p-Wert	
HAT-QoL: Life Satisfaction Total Score							
FLAIR						0,69	0,05
CAB+RPV Q1M	259	83,9±17,05	263	85,7±15,82	1,19±14,36	[-1,63; 3,01] p=0,558	[-0,12; 0,23] p=0,552
ABC/DTG/3TC	267	84,7±17,32	266	84,8±17,18	0,25±14,88		
ATLAS						1,36	0,10
CAB+RPV Q1M	308	83,9±16,13	281	86,2±15,54	2,3±15,97	[-0,93; 3,65] p=0,244	[-0,07; 0,27] p=0,234
individuelle ART	301	85,2±14,04	295	85,3±14,86	-0,2±15,92		
HAT-QoL: HIV Medication Total Score							
FLAIR						0,13	0,01
CAB+RPV Q1M	259	88,9±13,34	263	90,7±14,58	1,5±17,14	[-2,24; 2,50] p=0,914	[-0,17; 0,19] p=0,911
ABC/DTG/3TC	267	87,4±16,54	266	89,3±13,63	2,0±16,64		
ATLAS						7,37	0,54
CAB+RPV Q1M	303	89,1±16,29	281	94,3±12,14	4,9±19,36	[5,06; 9,67] p<0,001	[0,37; 0,71] p<0,001
individuelle ART	300	89,2±13,93	295	86,9±15,96	-2,5±17,42		
HAT-QoL: Disclosure Worries Total Score							
FLAIR						-4,88	-0,20
CAB+RPV Q1M	259	57,5±30,91	263	55,4±31,94	-3,5±25,61	[-9,13; -0,63] p=0,024	[-0,38; -0,03] p=0,024
ABC/DTG/3TC	267	55,7±31,15	266	57,7±31,11	1,8±26,04		
ATLAS						1,94	0,08
CAB+RPV Q1M	302	64,1±29,99	281	67,9±28,44	3,5±28,66	[-2,27; 6,14] p=0,367	[-0,09; 0,24] p=0,368
individuelle ART	300	58,7±31,08	295	62,9±31,46	4,0±30,08		
Quelle: Tabellen 6.04 und 6.05 [FLAIR] bzw. 7.04 und 7.05 [ATLAS] in den jeweiligen Zusatzanalysen (20, 21)							
^a Differenz: CAB + RPV Q1M minus Vergleichstherapie							
Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q1M = einmal monatlich, ABC = Abacavir, DTG = Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, ART = antiretrovirale Therapie, 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) [FLAIR] bzw. Baseline Third Agent [ATLAS]							

In beiden Studien sind die mittleren Änderungen für die drei Scores nur gering. Für den *HIV Medication Total Score* liegt in ATLAS ein statistisch signifikanter und zudem klinisch relevanter Unterschied zugunsten des CAB + RPV Q1M Arms vor (p=0,001). Für den

Disclosure Worries Total Score liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der individuellen ART vor ($p=0,024$), der jedoch nicht klinisch relevant ist.

Folgende Abbildungen zeigen die absoluten Werte im Studienverlauf.

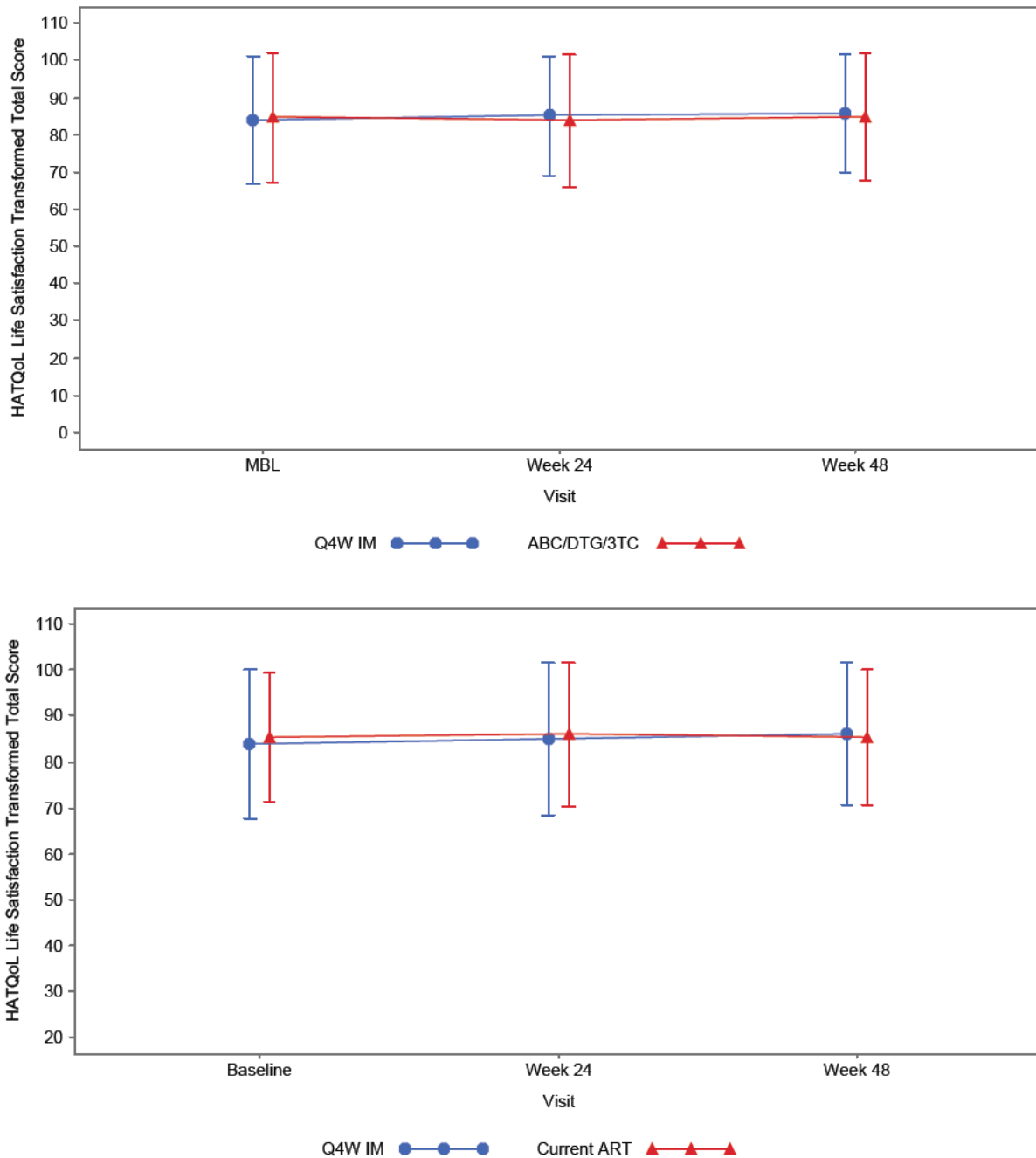


Abbildung 19: Verlauf der absoluten Werte des HAT-QoL Life Satisfaction Total Score im Studienverlauf (oben: FLAIR, unten: ATLAS) [Mittelwert ± Standardabweichung]

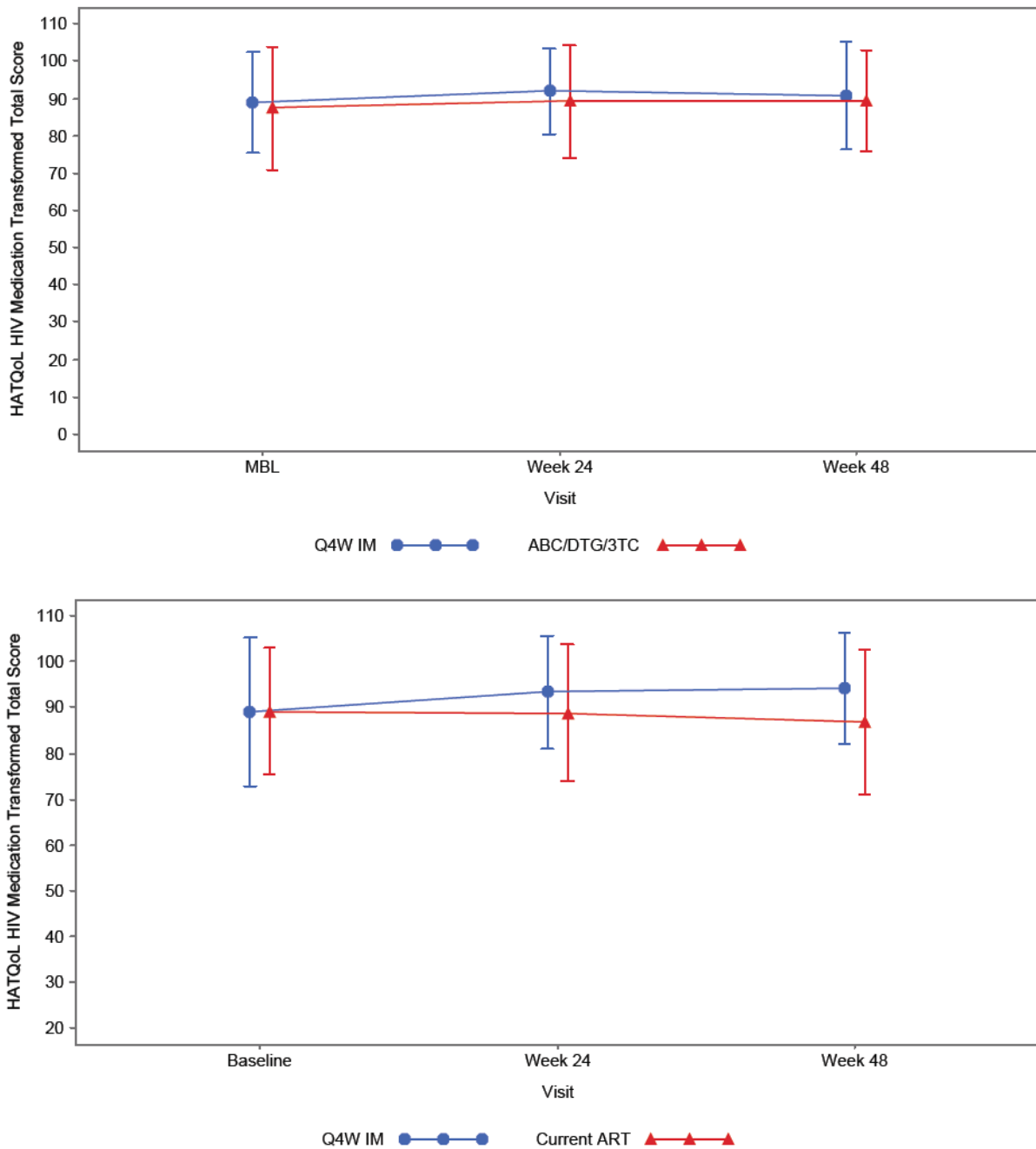


Abbildung 20: Verlauf der absoluten Werte des HAT-QoL HIV Medication Total Score im Studienverlauf (oben: FLAIR, unten: ATLAS) [Mittelwert ± Standardabweichung]

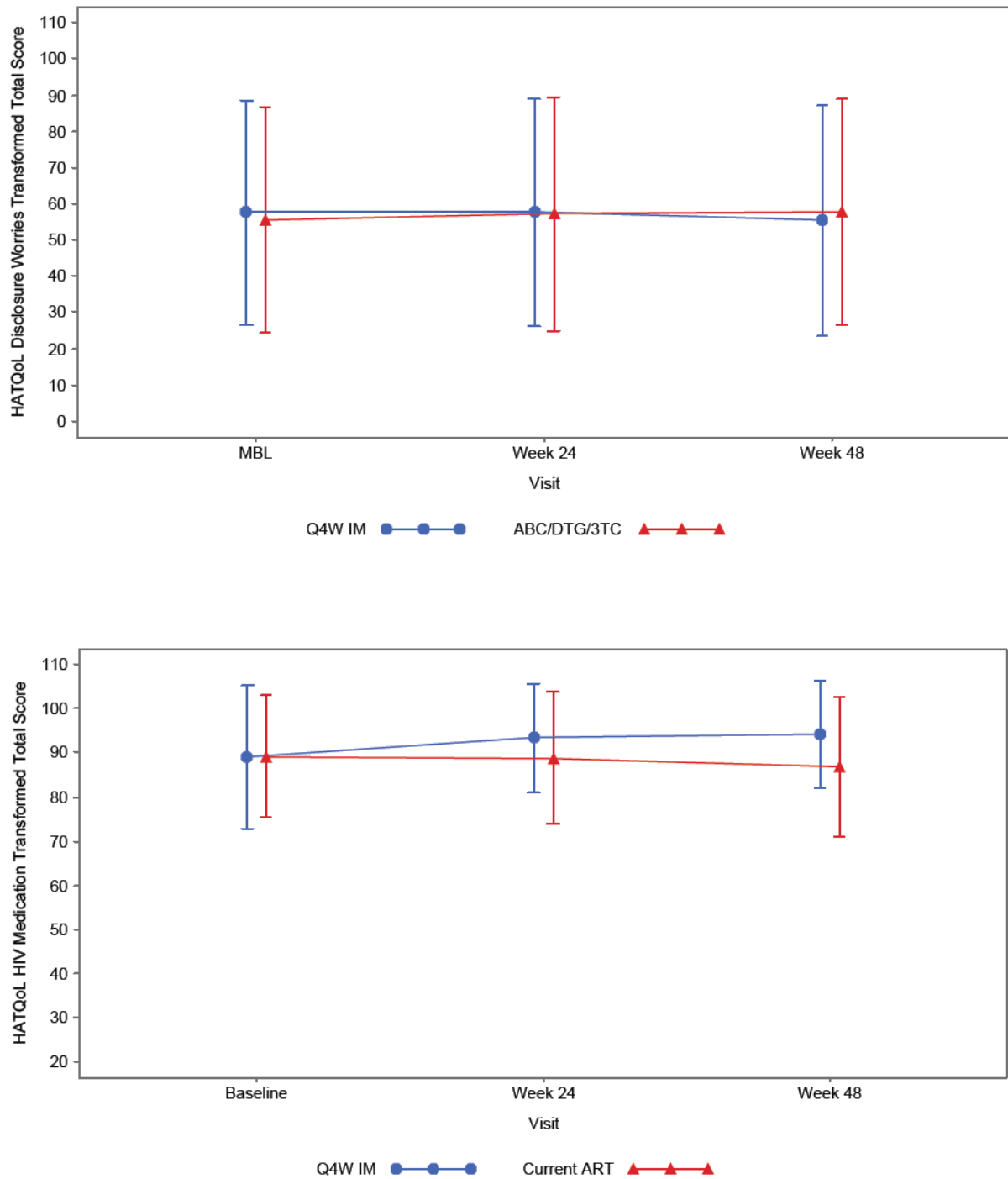


Abbildung 21: Verlauf der absoluten Werte des HAT-QoL Disclosure Worries Total Score im Studienverlauf (oben: FLAIR, unten: ATLAS) [Mittelwert ± Standardabweichung]

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.

Die beiden eingeschlossenen Studien FLAIR und ATLAS eignen sich sehr gut für eine meta-analytische Zusammenfassung. Die beiden Studien sind bzgl. Studiendesign und Methodik sehr gut vergleichbar.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben, da keine Hinweise existieren, dass die Studienkollektive bzgl. ihrer Patientencharakteristika dem widersprechen würden. Das zu bewertende Arzneimittel sowie die Therapien der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden jeweils gemäß ihres bestimmungsgemäßen Gebrauchs verabreicht. Die Studienergebnisse können somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

Für den *Life Satisfaction Total Score* liegt keine Heterogenität vor ($I^2 = 0\%$). Die Ergebnisse der Einzelstudien werden meta-analytisch anhand des Modells mit festen Effekten kombiniert und interpretiert. Die Schätzwerte des Modells mit zufälligen Effekten werden zusätzlich berichtet. Im Folgenden werden zunächst die meta-analytischen Effektschätzer tabellarisch präsentiert und anschließend grafisch mittels eines Forest-Plots dargestellt.

Für den *HIV Medication Total Score* und den *Disclosure Worries Total Score* liegt jeweils hohe Heterogenität vor ($I^2 = 94,5\%$ bzw. $80,6\%$). Es ist zu beachten, dass die Ergebnisse daher nicht sinnvoll zu interpretieren sind, wenngleich sie dennoch im Folgenden dargestellt werden.

Tabelle 4-138: Ergebnisse der Meta-Analyse für Veränderung des HAT-QoL-Score gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche

	Hedges' g CAB+RPV Q1M vs. CAR [95% KI], p-Wert
HAT-QoL: Life Satisfaction Total Score	
Heterogenität: $I^2=0\%$, p-Wert der Q-Statistik: $p=0,707$	
Modell mit festen Effekten	0,08 [-0,04 ; 0,20] $p=0,201$
Modell mit zufälligen Effekten	0,08 [-0,04 ; 0,20] $p=0,201$
HAT-QoL: HIV Medication Total Score	
Heterogenität: $I^2=94,5\%$, p-Wert der Q-Statistik: $p<0,001$	
Modell mit festen Effekten	0,29 [0,17 ; 0,41] $p<0,001$

Modell mit zufälligen Effekten	0,28 [-0,24 ; 0,79] p=0,298
Knapp-Hartung ^a	0,27 [-3,01 ; 3,54] p=0,487
HAT-QoL: Disclosure Worries Total Score	
Heterogenität: I ² =80,6%, p-Wert der Q-Statistik: p=0,023	
Modell mit festen Effekten	-0,05 [-0,18 ; 0,07] p=0,378
Modell mit zufälligen Effekten	-0,06 [-0,34 ; 0,21] p=0,656
Knapp-Hartung ^a	-0,06 [-1,84 ; 1,72] p=0,734
^a Der Heterogenitätsparameter τ^2 wurde mittels der Paule-Mandel Methode berechnet.	
Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q1M = einmal monatlich, CAR = current antiretroviral regimen, KI= Konfidenzintervall	

Für den *Life Satisfaction Total Score* liegt auch in der Meta-Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied vor. Für die beiden anderen Scores lässt die hohe Heterogenität jeweils keine Interpretation des Ergebnisses zu.

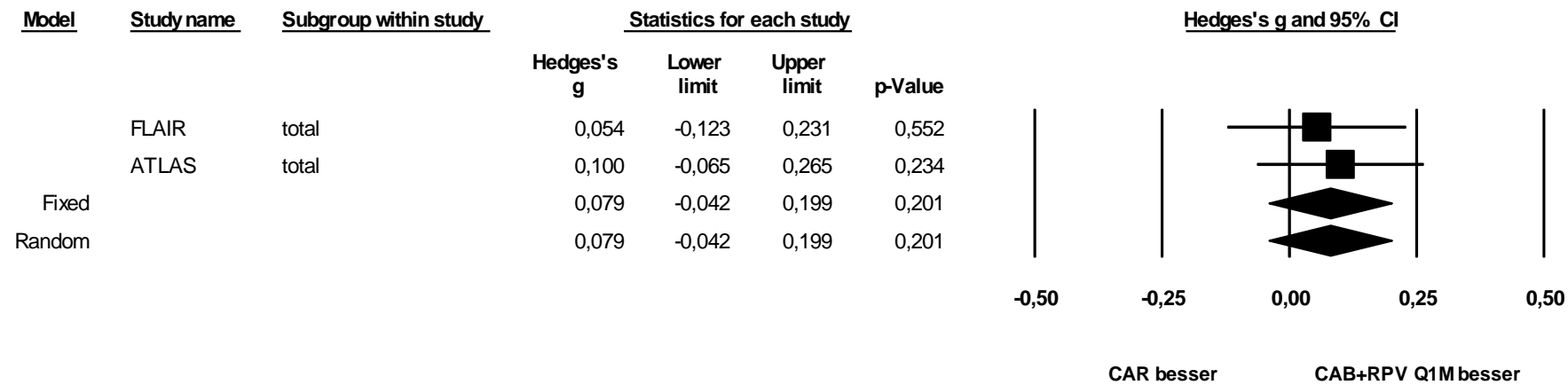


Abbildung 22: Meta-Analyse für Veränderung des HAT-QoL-Score (Life Satisfaction Total Score) gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche; CAB+RPV Q1M vs. CAR

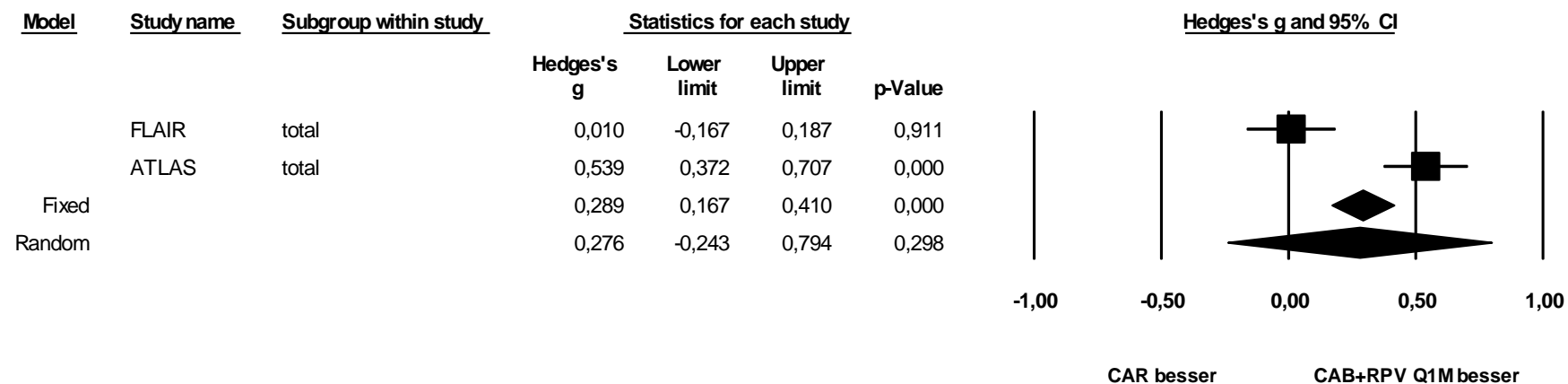


Abbildung 23: Meta-Analyse für Veränderung des HAT-QoL-Score (HIV Medication Total Score) gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche; CAB+RPV Q1M vs. CAR

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

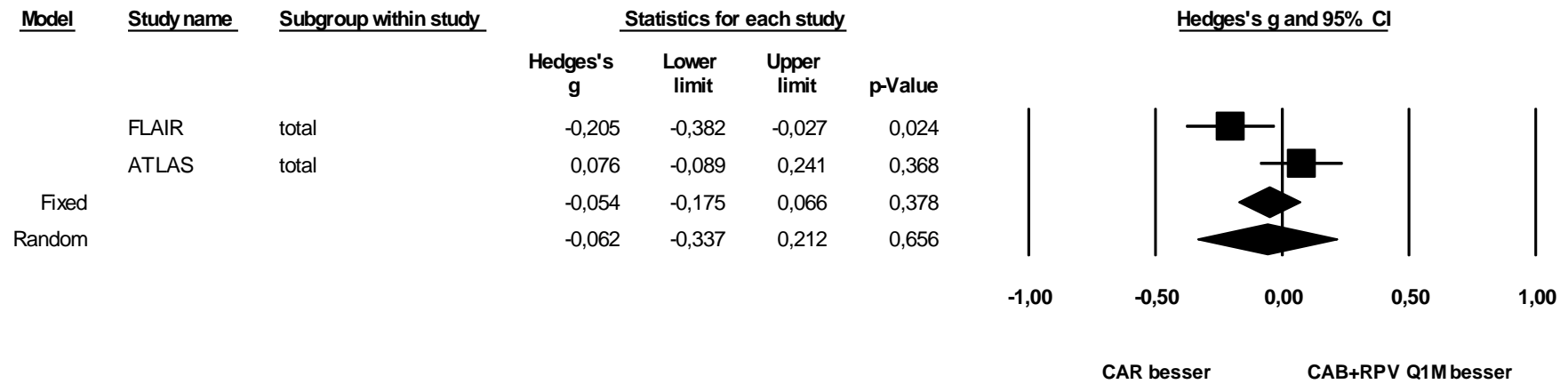


Abbildung 24: Meta-Analyse für Veränderung des HAT-QoL-Score (Disclosure Worries Total Score) gegenüber Baseline zu Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche; CAB+RPV Q1M vs. CAR

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 der indirekten Vergleiche zwischen CAB + RPV Q2M und CAR.

Tabelle 4-139: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Veränderung des HAT-QoL-Score gegenüber Baseline zu Woche 48

	Hedges' g [95%-KI] p-Wert
HAT-QoL: Life Satisfaction Total Score	
CAB+RPV Q2M vs. CAB+RPV Q1M^a	-0,04 [-0,20; 0,11] p=0,580
CAB+RPV Q1M vs. CAR^b	0,08 [-0,04 ; 0,20] p=0,201
indirekter Vergleich: CAB+RPV Q2M vs. CAR	0,03 [-0,16; 0,23] p=0,732
HAT-QoL: HIV Medication Total Score	
CAB+RPV Q2M vs. CAB+RPV Q1M^a	0,23 [0,07; 0,39] p=0,004
CAB+RPV Q1M vs. CAR^b	0,29 [0,17 ; 0,41] p<0,001
indirekter Vergleich: CAB+RPV Q2M vs. CAR	0,52 [0,32; 0,72] p<0,001
HAT-QoL: Disclosure Worries Total Score	
CAB+RPV Q2M vs. CAB+RPV Q1M^a	-0,005 [-0,16; 0,15] p=0,954
CAB+RPV Q1M vs. CAR^b	-0,05 [-0,18 ; 0,07] p=0,378
indirekter Vergleich: CAB+RPV Q2M vs. CAR	-0,06 [-0,26; 0,14] p=0,562
^a Ergebnis der Studie ATLAS-2M	
^b Ergebnis der Meta-Analyse der Studien FLAIR und ATLAS	
Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q2M = einmal alle zwei Monate, Q1M = einmal monatlich, CAR = current antiretroviral regimen, KI = Konfidenzintervall	

Für den *Life Satisfaction Total Score* zeigt das Ergebnis des indirekten Vergleichs keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Therapien. Die Heterogenität der Meta-Analyse für den Vergleich CAB + RPV Q1M vs. CAR ist für diesen Score gering und daher ist die Anwendung der Bucher-Methode 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

drei Studien auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen. Siehe hierzu auch Abschnitt 4.3.2.1.2.1.

Für den *HIV Medication Total Score* und den *Disclosure Worries Total Score* liegt in der Meta-Analyse von FLAIR und ATLAS jeweils hohe Heterogenität vor. Das Ergebnis des indirekten Vergleichs ist daher nicht sinnvoll interpretierbar. Die Effektschätzer für den indirekten Vergleich auf dieser Basis sind trotzdem der Vollständigkeit halber jeweils angegeben.

4.3.2.1.3.6 Veränderung des HIVTSQ-Score gegenüber Baseline zu Woche 44 – 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 4-140: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich für den Endpunkt Veränderung des HIVTSQ-Score gegenüber Baseline zu Woche 44 herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	CAB+RPV Q2M	CAB+RPV Q1M	CAR
1	ATLAS-2M	•	•	
2	FLAIR		•	•
	ATLAS		•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

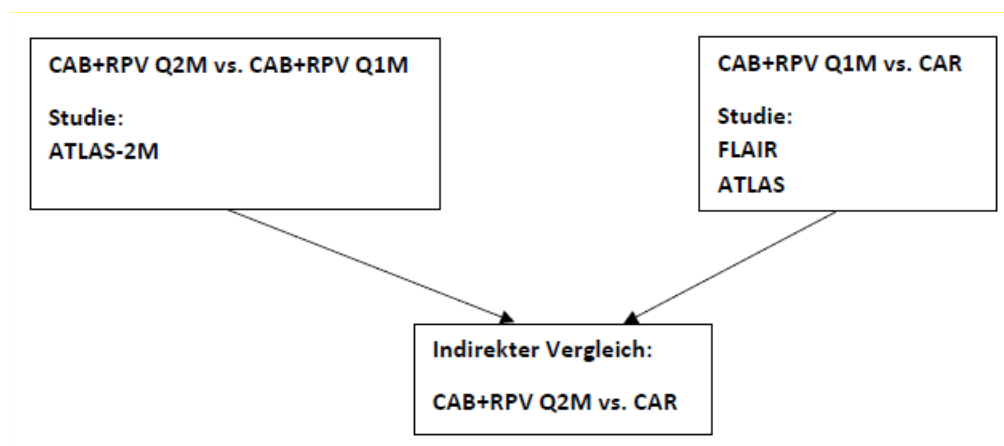


Abbildung 25: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt Veränderung des HIVTSQ-Score gegenüber Baseline zu Woche 44

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

Tabelle 4-141: Operationalisierung von Veränderung des HIVTSQ-Score gegenüber Baseline zu Woche 44

Studie	Operationalisierung
FLAIR	<p>Der HIVTSQ (<i>HIV Treatment Satisfaction Questionnaire</i>) wurde in dieser Studie in der sog. <i>status version</i> 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).</p> <p>Die Patienten sollten den HIVTSQ im Rahmen der Visiten an Tag 1 sowie zu Woche 4b, Woche 24 und 44 ausfüllen. Der HIVTSQ sollte zum Studienbesuch unmittelbar vor dem Beginn jeglicher weiterer, für die jeweilige Visite angesetzter Messungen ausgefüllt werden.</p> <p>Hier dargestellt wird die sog. <i>status version</i> des HIVTSQ. Es werden Werte von 0 bis 66 erreicht. Höhere Werte entsprechen jeweils einer besseren Therapiezufriedenheit.</p> <p>Die Analysen basieren jeweils auf der ITT-E Population. Für die mittleren Änderungen werden die Ergebnisse mittels MMRM (<i>Mixed Model for Repeated Measures</i>) angegeben, adjustiert für Visit, Geschlecht, Alter, Ethnizität, Baseline HIVTSQ Score (Tag 1) und Behandlung×Visit und Viruslast zu Beginn der Induktionsphase (Woche -20).</p> <p>Zusätzlich wird Hedges' g als standardisiertes Effektmaß angegeben.</p>
ATLAS	<p>Der HIVTSQ (<i>HIV Treatment Satisfaction Questionnaire</i>) wurde in dieser Studie in der sog. <i>status version</i> 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).</p> <p>Die Patienten sollten den HIVTSQ im Rahmen der Visiten an Tag 1 sowie zu Woche 4b, Woche 24 und 44 ausfüllen. Der HIVTSQ sollte zum Studienbesuch unmittelbar vor dem Beginn jeglicher weiterer, für die jeweilige Visite angesetzter Messungen ausgefüllt werden.</p> <p>Hier dargestellt wird die sog. <i>status version</i> des HIVTSQ. Es werden Werte von 0 bis 66 erreicht. Höhere Werte entsprechen jeweils einer besseren Therapiezufriedenheit.</p> <p>Die Analysen basieren jeweils auf der ITT-E Population. Für die mittleren Änderungen werden die Ergebnisse mittels MMRM (<i>Mixed Model for Repeated Measures</i>) angegeben, adjustiert für Visit, Geschlecht, Alter, Ethnizität, Baseline HIVTSQ Score (Tag 1) und Behandlung×Visit und Baseline Third Agent (PI, INI, NNRTI).</p> <p>Zusätzlich wird Hedges' g als standardisiertes Effektmaß angegeben.</p>
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 4-142: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Veränderung des HIVTSQ-Score gegenüber Baseline zu Woche 44 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	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ATLAS-2M	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studien FLAIR und ATLAS besitzen auf Studienebene jeweils 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 44 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 4-143: Ergebnisse für Veränderung des HIVTSQ-Score gegenüber Baseline zu Woche 44 aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse: MMRM	
	Baseline		Woche 44		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 44 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung zu Woche 44 Differenz ^a [95%-KI] p-Wert	Mittlere Änderung zu Woche 44 Hedges' g Differenz ^a [95%-KI] p-Wert
N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD				
FLAIR							
CAB+RPV Q1M	259	59,3±7,37	261	61,4±5,83	1,8±7,68	0,81 [-0,26; 1,88]	0,15 [-0,03; 0,32]
ABC/DTG/3TC	266	59,1±7,55	263	59,8±7,07	1,0±6,99	p=0,137	p=0,111
ATLAS							
CAB+RPV Q1M	302	55,3±9,14	282	61,8±5,31	6,46±10,28	5,82 [4,51; 7,13]	0,79 [0,62; 0,96]
individuelle ART	298	55,4±8,68	294	56,0±9,89	0,38±9,91	p<0,001	p<0,001

Quelle: Tabellen 6.07 und 6.08 [FLAIR] bzw. 7.07 und 7.08 [ATLAS] in den jeweiligen Zusatzanalysen (20, 21)

^a Differenz: CAB + RPV Q1M minus Vergleichstherapie

Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q1M = einmal monatlich, ABC = Abacavir, DTG = Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, ART = antiretrovirale Therapie, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, MMRM = Mixed Model for Repeated Measures

MMRM: adjustiert für Visit, Geschlecht, Alter, Ethnizität, Baseline HIVTSQ Score (Tag 1) und Behandlung×Visit und Viruslast zu Beginn der Induktionsphase (Woche -20) [FLAIR] bzw. Baseline Third Agent [ATLAS]

In FLAIR steigen die mittleren Werte in beiden Studienarmen nur gering um ein bis zwei Prozentpunkte an. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor. In ATLAS ist unter CAB + RPV Q1M ein deutlicher Anstieg der mittleren Werte um 6,5 % zu sehen, während sich die Werte unter der individuellen ART 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.

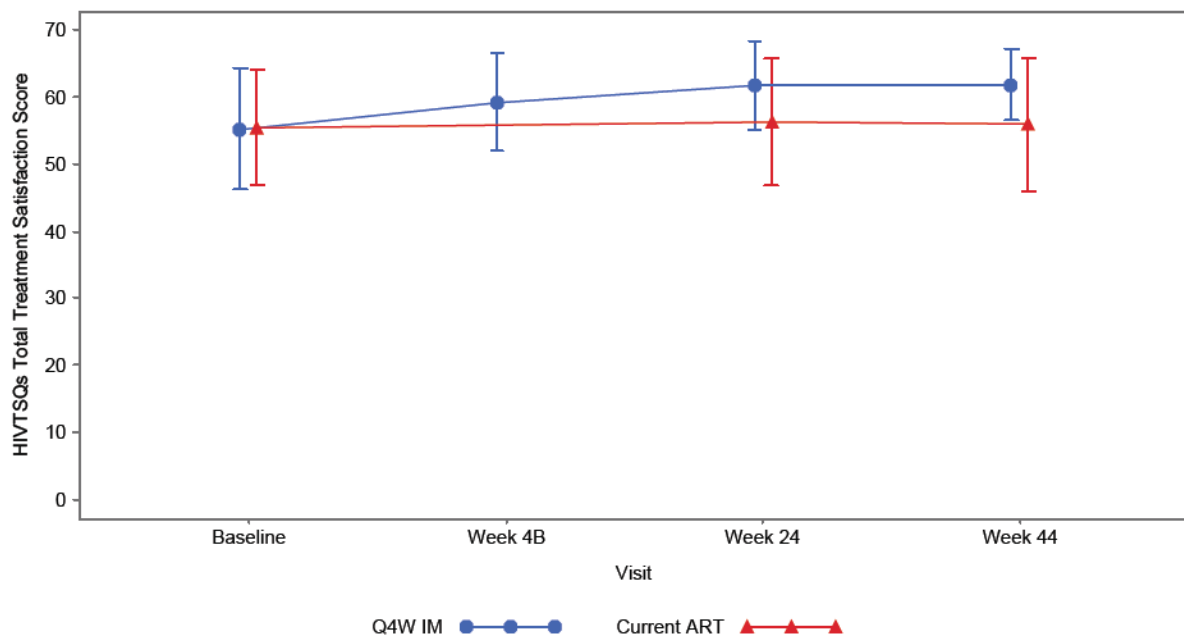
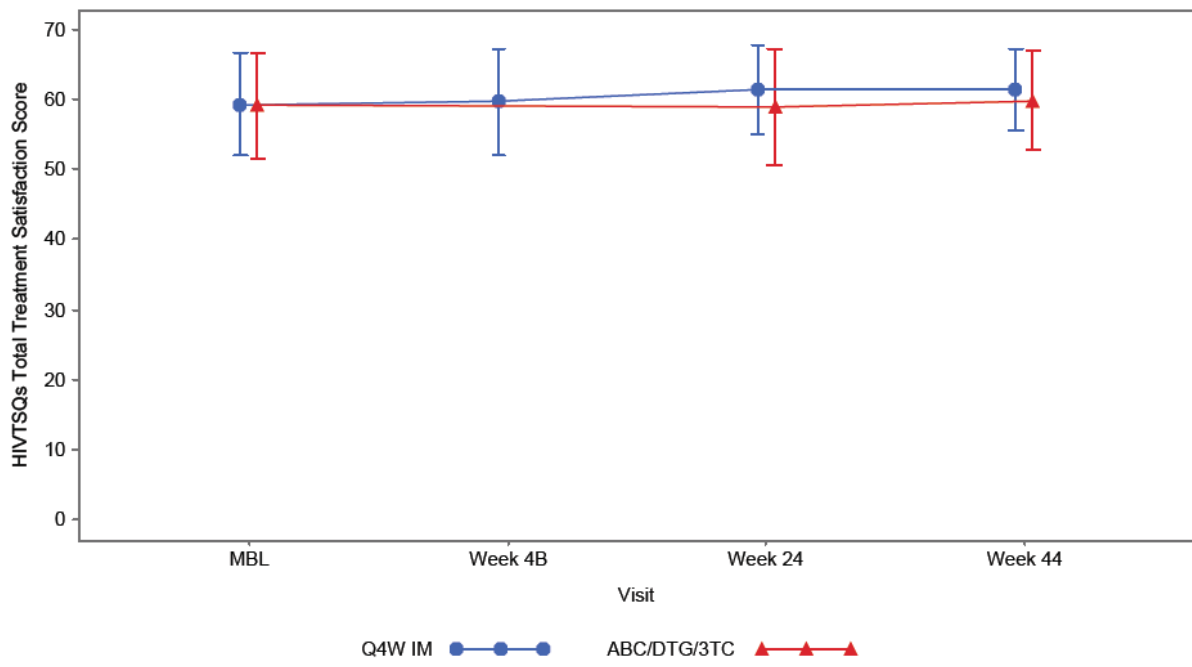


Abbildung 26: Verlauf der absoluten Werte des HIVTSQ im Studienverlauf (oben: FLAIR, unten: ATLAS) [Mittelwert ± Standardabweichung]

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.

Für den Endpunkt liegt hohe Heterogenität vor ($I^2 = 96,1\%$). Es ist zu beachten, dass die Ergebnisse daher nicht sinnvoll zu interpretieren sind, wenngleich sie dennoch im Folgenden dargestellt werden.

Tabelle 4-144: Ergebnisse der Meta-Analyse für Veränderung des HIVTSQ-Score gegenüber Baseline zu Woche 44 aus RCT für indirekte Vergleiche

	Hedges' g CAB+RPV Q1M vs. CAR [95% KI], p-Wert
Heterogenität: $I^2=96,1\%$, p-Wert der Q-Statistik: $p<0,010$	
Modell mit festen Effekten	0,48 [0,35 ; 0,60] $p<0,001$
Modell mit zufälligen Effekten	0,47 [-0,16 ; 1,10] $p=0,146$
Knapp-Hartung ^a	0,43 [-3,36 ; 4,23] $p=0,384$
^a Der Heterogenitätsparameter τ^2 wurde mittels der Paule-Mandel Methode berechnet.	
Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q1M = einmal monatlich, CAR = current antiretroviral regimen, KI= Konfidenzintervall	

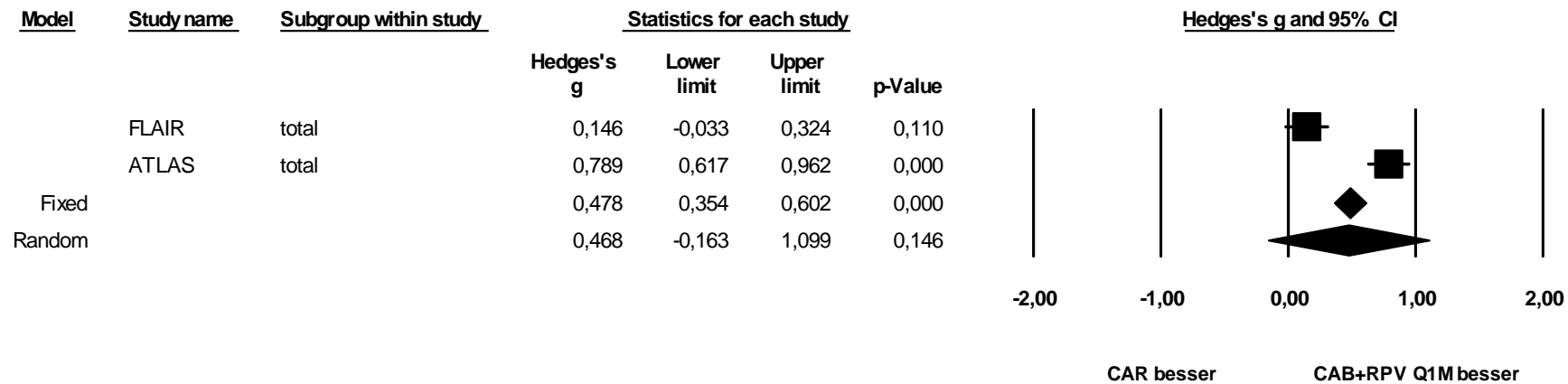


Abbildung 27: Meta-Analyse für Veränderung des HIVTSQ-Score gegenüber Baseline zu Woche 44 aus RCT für indirekte Vergleiche; CAB+RPV Q1M vs. CAR

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 4-145: Ergebnis des indirekten Vergleichs für Veränderung des HIVTSQ-Score gegenüber Baseline zu Woche 48

	Hedges' g [95%-KI] p-Wert
CAB+RPV Q2M vs. CAB+RPV Q1M^a	0,31 [0,15; 0,47] p<0,001
CAB+RPV Q1M vs. CAR^b	0,48 [0,35 ; 0,60] p<0,001
indirekter Vergleich: CAB+RPV Q2M vs. CAR	0,79 [0,59; 0,99] p<0,001
^a Ergebnis der Studie ATLAS-2M ^b Ergebnis der Meta-Analyse der Studien FLAIR und ATLAS Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q2M = einmal alle zwei Monate, Q1M = einmal monatlich, CAR = current antiretroviral regimen, KI = Konfidenzintervall	

Das Ergebnis des indirekten Vergleichs ist nicht sinnvoll zu interpretieren, da in der Meta-Analyse von FLAIR und ATLAS hohe Heterogenität vorliegt. Der Effektschätzer für den indirekten Vergleich auf dieser Basis ist der Vollständigkeit halber trotzdem angegeben.

4.3.2.1.3.7 Mortalität bis Woche 48 – 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 4-146: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich für den Endpunkt Mortalität bis Woche 48 herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	CAB+RPV Q2M	CAB+RPV Q1M	CAR
1	ATLAS-2M	•	•	
2	FLAIR		•	•
	ATLAS		•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

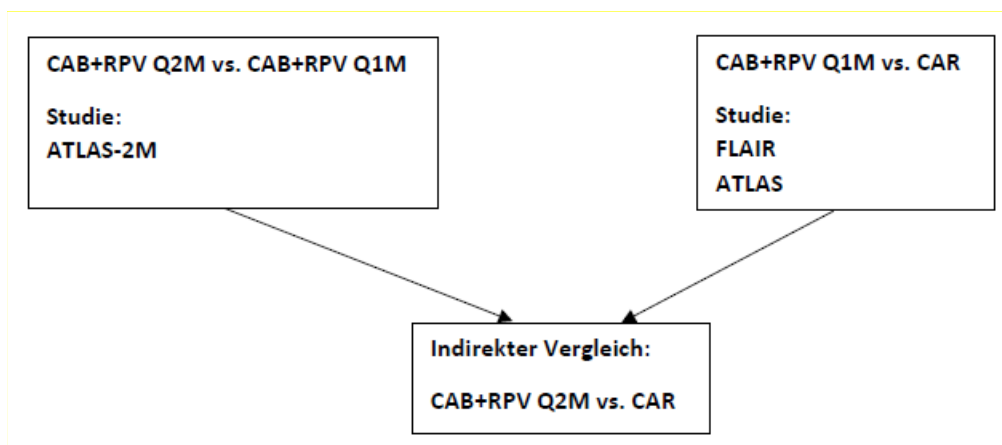


Abbildung 28: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt Mortalität bis Woche 48

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

Tabelle 4-147: Operationalisierung von Mortalität bis Woche 48

Studie	Operationalisierung
FLAIR	Anzahl der Patienten, die als Todesfälle im Rahmen der Studie bis Woche 48 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 <i>Safety Population</i> .
ATLAS	Anzahl der Patienten, die als Todesfälle im Rahmen der Studie bis Woche 48 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 <i>Safety Population</i> .
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 4-148: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität bis Woche 48 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	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ATLAS-2M	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studien FLAIR und ATLAS besitzen auf Studienebene jeweils 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 ergebnisunabhängige 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 48 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 4-149: Ergebnisse für Mortalität bis Woche 48 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
ATLAS	308	308	0 (0)	1 (<1)	NA NA NA

Quellen: Studienberichte

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

In FLAIR ist kein Todesfall aufgetreten, in ATLAS ist ein Patient im Studienarm der individuellen Therapie verstorben.

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.

Aufgrund der geringen Anzahl von Todesfällen wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

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 48 – 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 4-150: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	CAB+RPV Q2M	CAB+RPV Q1M	CAR
1	ATLAS-2M	•	•	
2	FLAIR		•	•
	ATLAS		•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

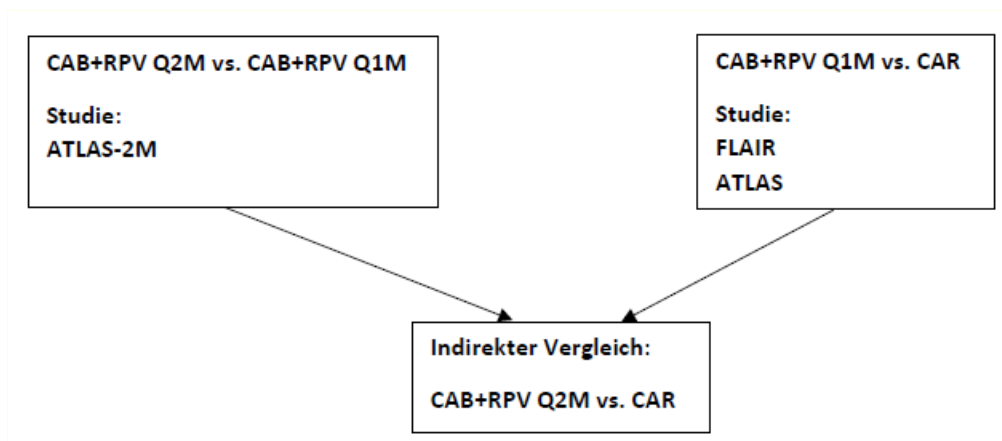


Abbildung 29: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse bis Woche 48

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

Tabelle 4-151: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen bis Woche 48

Studie	Operationalisierung
FLAIR	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) im Rahmen der Studie bis Woche 48 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 <i>Safety Population</i> .
ATLAS	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) im Rahmen der Studie bis Woche 48 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 <i>Safety Population</i> .
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 4-152: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 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	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
ATLAS-2M	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studien FLAIR und ATLAS besitzen auf Studienebene jeweils 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 ergebnisunabhängige 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 48 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 4-153: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 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	267 (94)	225 (80)	1,20 [1,11; 1,27], p<0,001 4,30 [2,41; 7,69], p<0,001 14,84% [9,42%; 20,26%], p<0,001
ATLAS	308	308	294 (95)	220 (71)	1,34 [1,34; 1,44], p<0,001 8,40 [4,65; 15,16], p<0,001 24,03% [18,47%; 29,58%], p<0,001

Quellen: Tabellen 3.01 in den jeweiligen Zusatzanalysen (Anhang 4-H und Anhang 4-I)

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

In beiden Studien ist die Rate der Patienten mit unerwünschten Ereignissen im CAB + RPV Q1M Arm jeweils höher als unter der Vergleichstherapie. In FLAIR liegt der Unterschied zwischen den Studienarmen bei 14 Prozentpunkten, in ATLAS bei 24 Prozentpunkten. Die Unterschiede sind in beiden Studien statistisch signifikant zugunsten der Vergleichstherapie ($p < 0,001$). Diese Unterschiede sind 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.

Für den Endpunkt liegt hohe Heterogenität vor ($I^2 = 81,8\%$). Es ist zu beachten, dass die Ergebnisse daher nicht sinnvoll zu interpretieren sind, wenngleich sie dennoch im Folgenden dargestellt werden.

Tabelle 4-154: Ergebnisse der Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche

	Relatives Risiko CAB+RPV Q1M vs. CAR [95% KI], p-Wert
Heterogenität: $I^2=81,8\%$, p-Wert der Q-Statistik: $p=0,019$	
Modell mit festen Effekten	1,25 [1,19 ; 1,31] $p<0,001$
Modell mit zufälligen Effekten	1,26 [1,12 ; 1,41] $p<0,001$
Knapp-Hartung ^a	1,26 [0,59 ; 2,67] $p=0,161$
^a Der Heterogenitätsparameter τ^2 wurde mittels der Paule-Mandel Methode berechnet. Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q1M = einmal monatlich, CAR = current antiretroviral regimen, KI= Konfidenzintervall	

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 4-155: Ergebnis des indirekten Vergleichs für unerwünschte Ereignisse bis Woche 48

	Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert
CAB+RPV Q2M vs. CAB+RPV Q1M^a	0,98 [0,94; 1,02] p=0,259
CAB+RPV Q1M vs. CAR^b	1,25 [1,19 ; 1,31] p<0,001
indirekter Vergleich: CAB+RPV Q2M vs. CAR	1,22 [1,15; 1,30] p<0,001
^a Ergebnis der Studie ATLAS-2M ^b Ergebnis der Meta-Analyse der Studien FLAIR und ATLAS Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q2M = einmal alle zwei Monate, Q1M = einmal monatlich, CAR = current antiretroviral regimen, KI = Konfidenzintervall	

Das Ergebnis des indirekten Vergleichs ist nicht sinnvoll zu interpretieren, da in der Meta-Analyse von FLAIR und ATLAS hohe Heterogenität vorliegt. Der Effektschätzer für den indirekten Vergleich auf dieser Basis ist der Vollständigkeit halber trotzdem angegeben.

4.3.2.1.3.9 Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 48 – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-156: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 48 herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	CAB+RPV Q2M	CAB+RPV Q1M	CAR
1	ATLAS-2M	•	•	
2	FLAIR ATLAS		• •	• •

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

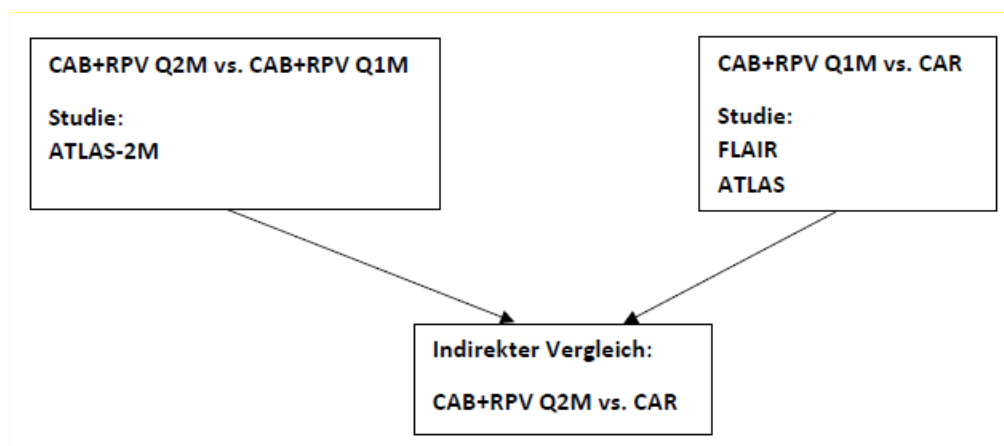


Abbildung 31: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 48

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

Tabelle 4-157: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT bis Woche 48

Studie	Operationalisierung
FLAIR	<p>Anzahl der Patienten, für die pro SOC bzw. PT mindestens ein unerwünschtes Ereignis im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde.</p> <p>In diesem Abschnitt werden die Anzahlen und Raten der Patienten pro SOC bzw. PT dargestellt, falls die Patientenzahl mit Ereignissen in der Summe über beide Studien (FLAIR und ATLAS) mind. 10 beträgt (lt. Anforderungskriterium für diese Darstellungen im Falle einer Meta-Analyse). Für diese SOC und PT werden jeweils Meta-Analysen gerechnet und die Ergebnisse für das relative Risiko aufgeführt. In Fällen von hoher Heterogenität werden zusätzlich die Konfidenzintervalle nach Knapp-Hartung angegeben. Die zugehörigen Forest-Plots sind in einem extra Dokument zusammengestellt (42).</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf der <i>Safety Population</i>.</p>
ATLAS	<p>Anzahl der Patienten, für die pro SOC bzw. PT mindestens ein unerwünschtes Ereignis im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde.</p> <p>In diesem Abschnitt werden die Anzahlen und Raten der Patienten pro SOC bzw. PT dargestellt, falls die Patientenzahl mit Ereignissen in der Summe über beide Studien (FLAIR und ATLAS) mind. 10 beträgt (lt. Anforderungskriterium für diese Darstellungen im Falle einer Meta-Analyse). Für diese SOC und PT werden jeweils Meta-Analysen gerechnet und die Ergebnisse für das relative Risiko aufgeführt. In Fällen von hoher Heterogenität werden zusätzlich die Konfidenzintervalle nach Knapp-Hartung angegeben. Die zugehörigen Forest-Plots sind in einem extra Dokument zusammengestellt (42).</p> <p>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.</p> <p>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-I) dargestellt.</p> <p>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf der <i>Safety Population</i>.</p>
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 4-158: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 48 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	niedrig	nein	ja	Ja	ja	hoch
ATLAS-2M	niedrig	nein	ja	Ja	ja	hoch

Die Studien FLAIR und ATLAS besitzen auf Studienebene jeweils 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 48 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-159: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Studie	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)			
	FLAIR		ATLAS	
	CAB+RPV Q1M N=283	ABC/DTG/3TC N=283	CAB+RPV Q1M N=308	individuelle ART N=308
Infections and infestations				
any	196 (69%)	173 (61%)	189 (61%)	164 (53%)
Nasopharyngitis	56 (20%)	48 (17%)	52 (17%)	42 (14%)
Upper respiratory tract infection	38 (13%)	28 (10%)	32 (10%)	25 (8%)
Influenza	25 (9%)	20 (7%)	17 (6%)	14 (5%)
Gastroenteritis	15 (5%)	11 (4%)	5 (2%)	10 (3%)
Respiratory tract infection viral	13 (5%)	12 (4%)	10 (3%)	12 (4%)
Pharyngitis	15 (5%)	9 (3%)	8 (3%)	12 (4%)
Bronchitis	12 (4%)	10 (4%)	13 (4%)	12 (4%)
Rhinitis	10 (4%)	10 (4%)	4 (1%)	5 (2%)
Syphilis	12 (4%)	6 (2%)	4 (1%)	9 (3%)
Oral herpes	11 (4%)	4 (1%)	5 (2%)	5 (2%)
Folliculitis	8 (3%)	6 (2%)	1 (<1%)	0 (0%)
Gonorrhoea	8 (3%)	6 (2%)	6 (2%)	4 (1%)
Tonsillitis	8 (3%)	6 (2%)	8 (3%)	4 (1%)
Respiratory tract infection	5 (2%)	8 (3%)	10 (3%)	12 (4%)
Urinary tract infection	2 (<1%)	10 (4%)	11 (4%)	8 (3%)
Herpes simplex	6 (2%)	5 (2%)	2 (<1%)	3 (<1%)
Conjunctivitis	7 (2%)	3 (1%)	7 (2%)	3 (<1%)
Furuncle	3 (1%)	7 (2%)	4 (1%)	1 (<1%)
Gastroenteritis viral	6 (2%)	4 (1%)	5 (2%)	1 (<1%)
Lower respiratory tract infection	4 (1%)	1 (<1%)	6 (2%)	5 (2%)
Herpes zoster	8 (3%)	1 (<1%)	6 (2%)	3 (<1%)
Tooth infection	6 (2%)	3 (1%)	3 (<1%)	1 (<1%)
Anal chlamydia infection	5 (2%)	3 (1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
Genital herpes	4 (1%)	3 (1%)	2 (<1%)	4 (1%)
Sinusitis	4 (1%)	4 (1%)	8 (3%)	5 (2%)
Hordeolum	5 (2%)	2 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)
Urethritis gonococcal	4 (1%)	3 (1%)	2 (<1%)	1 (<1%)
Cystitis	4 (1%)	2 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)
Chlamydial infection	4 (1%)	1 (<1%)	5 (2%)	3 (<1%)
Viral upper respiratory tract infection	2 (<1%)	1 (<1%)	6 (2%)	3 (<1%)

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

General disorders and administration site conditions				
any	243 (86%)	26 (9%)	252 (82%)	22 (7%)
Injection site pain	227 (80%)	0 (0%)	231 (75%)	0 (0%)
Injection site nodule	44 (16%)	0 (0%)	37 (12%)	0 (0%)
Injection site induration	38 (13%)	0 (0%)	30 (10%)	0 (0%)
Pyrexia	22 (8%)	4 (1%)	21 (7%)	9 (3%)
Injection site swelling	23 (8%)	0 (0%)	23 (7%)	0 (0%)
Injection site pruritus	16 (6%)	0 (0%)	7 (2%)	0 (0%)
Fatigue	7 (2%)	8 (3%)	22 (7%)	6 (2%)
Influenza like illness	8 (3%)	7 (2%)	11 (4%)	3 (<1%)
Asthenia	12 (4%)	1 (<1%)	6 (2%)	0 (0%)
Injection site erythema	13 (5%)	0 (0%)	13 (4%)	0 (0%)
Injection site warmth	8 (3%)	0 (0%)	6 (2%)	0 (0%)
Malaise	7 (2%)	1 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)
Injection site bruising	7 (2%)	0 (0%)	10 (3%)	0 (0%)
Injection site haematoma	4 (1%)	0 (0%)	7 (2%)	0 (0%)
Pain	3 (1%)	0 (0%)	8 (3%)	1 (1%)
Gastrointestinal disorders				
any	107 (38%)	75 (27%)	74 (24%)	46 (15%)
Diarrhoea	32 (11%)	25 (9%)	22 (7%)	15 (5%)
Nausea	16 (6%)	11 (4%)	14 (5%)	5 (2%)
Abdominal pain	12 (4%)	8 (3%)	5 (2%)	1 (<1%)
Haemorrhoids	16 (6%)	3 (1%)	4 (1%)	2 (<1%)
Toothache	7 (2%)	5 (2%)	5 (2%)	6 (2%)
Vomiting	8 (3%)	3 (1%)	6 (2%)	4 (1%)
Constipation	7 (2%)	3 (1%)	4 (1%)	3 (<1%)
Dyspepsia	7 (2%)	3 (1%)	6 (2%)	2 (<1%)
Proctitis	7 (2%)	2 (<1%)	1 (<1%)	4 (1%)
Gastritis	4 (1%)	3 (1%)	3 (<1%)	0 (0%)
Gastroesophageal reflux disease	1 (<1%)	3 (1%)	5 (2%)	2 (<1%)

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

Musculoskeletal and connective tissue disorders				
any	64 (23%)	44 (16%)	69 (22%)	43 (14%)
Back pain	22 (8%)	13 (5%)	21 (7%)	10 (3%)
Myalgia	14 (5%)	5 (2%)	10 (3%)	3 (<1%)
Arthralgia	9 (3%)	7 (2%)	6 (2%)	8 (3%)
Muscle contracture	3 (1%)	3 (1%)	2 (<1%)	2 (<1%)
Muscle spasms	4 (1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	4 (1%)
Musculoskeletal chest pain	4 (1%)	2 (<1%)	3 (<1%)	1 (1%)
Musculoskeletal pain	1 (<1%)	5 (2%)	5 (2%)	9 (3%)
Pain in extremity	6 (2%)	0 (0%)	6 (2%)	8 (3%)
Nervous system disorders				
any	64 (23%)	33 (12%)	64 (21%)	35 (11%)
Headache	39 (14%)	21 (7%)	34 (11%)	17 (6%)
Dizziness	15 (5%)	3 (1%)	9 (3%)	5 (2%)
Sciatica	3 (1%)	2 (<1%)	7 (2%)	1 (<1%)
Paraesthesia	3 (1%)	1 (<1%)	4 (1%)	2 (<1)
Skin and subcutaneous tissue disorders				
any	47 (17%)	32 (11%)	36 (12%)	22 (7%)
Rash	6 (2%)	8 (3%)	11 (4%)	4 (1%)
Eczema	7 (2%)	6 (2%)	4 (1%)	1 (<1%)
Pruitus	1 (<1%)	0 (0%)	6 (2%)	3 (<1%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders				
any	43 (15%)	34 (12%)	36 (12%)	36 (12%)
Cough	10 (4%)	12 (4%)	16 (5%)	14 (5%)
Oropharyngeal pain	12 (4%)	4 (1%)	9 (3%)	11 (4%)
Rhinitis allergic	10 (4%)	1 (<1%)	0 (0%)	2 (<1%)
Catarrh	5 (2%)	4 (1%)	2 (<1%)	1 (<1%)
Nasal congestion	2 (<1%)	5 (2%)	2 (<1%)	4 (1%)
Injury, poisoning and procedural complications				
any	31 (11%)	37 (13%)	37 (12%)	31 (10%)
Arthropod bite	3 (1%)	7 (2%)	3 (<1%)	2 (<1%)
Contusion	7 (2%)	2 (<1%)	3 (<1%)	3 (<1%)
Ligament sprain	1 (<1%)	1 (<1%)	6 (2%)	2 (<1%)
Muscle strain	1 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)	5 (2%)

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

Investigations				
any	41 (14%)	27 (10%)	36 (12%)	23 (7%)
Blood creatinine phosphokinase increased	9 (3%)	6 (2%)	6 (2%)	4 (1%)
Body temperature increased	9 (3%)	0 (0%)	4 (1%)	0 (0%)
Lipase increased	4 (1%)	4 (1%)	6 (2%)	2 (<1%)
Creatinine renal clearance decreased	3 (1%)	4 (1%)	5 (2%)	3 (<1%)
Psychiatric disorders				
any	38 (13%)	27 (10%)	32 (10%)	24 (8%)
Anxiety	13 (5%)	6 (2%)	8 (3%)	7 (2%)
Insomnia	7 (2%)	4 (1%)	15 (5%)	4 (1%)
Depression	6 (2%)	4 (1%)	3 (<1%)	6 (2%)
Abnormal dreams	5 (2%)	1 (<1%)	3 (<1%)	2 (<1%)
Sleep disorder	2 (<1%)	3 (1%)	3 (<1%)	2 (<1%)
Metabolism and nutrition disorders				
any	33 (12%)	23 (8%)	14 (5%)	27 (9%)
Vitamin D deficiency	23 (8%)	13 (5%)	8 (3%)	12 (4%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified				
any	23 (8%)	19 (7%)	9 (3%)	7 (2%)
Anogenital warts	12 (4%)	6 (2%)	4 (1%)	3 (<1%)
Reproductive system and breast disorders				
any	19 (7%)	18 (6%)	16 (5%)	7 (2%)
Cervical dysplasia	6 (2%)	2 (<1%)	2 (<1%)	0 (0%)
Blood and lymphatic system disorders				
any	15 (5%)	11 (4%)	9 (3%)	12 (4%)
Anaemia	6 (2%)	4 (1%)	4 (1%)	5 (2%)
Renal and urinary disorders				
any	13 (5%)	9 (3%)	12 (4%)	6 (2%)
Dysuria	5 (2%)	2 (<1%)	4 (1%)	2 (<1%)
Eye disorders				
any	12 (4%)	8 (3%)	7 (2%)	10 (3%)

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

Ear and labyrinth disorders any	10 (4%)	6 (2%)	7 (2%)	2 (<1%)
Vascular disorders any	10 (4%)	4 (1%)	13 (4%)	7 (2%)
Hypertension	4 (1%)	2 (<1%)	9 (3%)	3 (<1%)
Immune system disorders any	10 (4%)	3 (1%)	6 (2%)	2 (<1%)
Seasonal allergy	6 (2%)	1 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)
Hepatobiliary disorders any	6 (2%)	1 (<1%)	3 (<1%)	0 (0%)
<p>Quellen: Tabellen 3.01 in den jeweiligen Zusatzanalysen (Anhang 4-H und Anhang 4-I). Dort sind auch die entsprechenden Effektschätzer dargestellt.</p> <p>Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, ABC = Abacavir, DTG = Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, SOC = System Organ Class, PT = Preferred Term, Q1M = einmal monatlich</p>				

Für diejenigen SOC, die am häufigsten auftreten, liegen in den meisten Fällen für beide Studien mehr Ereignisse im CAB + RPV Q1M Arm vor. Dies trifft auf die folgenden SOC zu:

- *Infections and infestations*
- *General disorder and administration site conditions*
- *Gastrointestinal disorders*
- *Musculoskeletal and connective tissue disorders*
- *Nervous system disorders*
- *Skin and subcutaneous tissue disorders*

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 Häufigkeiten der unerwünschten Ereignisse bis auf einzelne Ausnahmen weitestgehend ähnlich verteilt über beide Studien sowie beide Studienarme.

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.

Die beiden eingeschlossenen Studien FLAIR und ATLAS eignen sich sehr gut für eine meta-analytische Zusammenfassung. Die beiden Studien sind bzgl. Studiendesign und Methodik sehr gut vergleichbar.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben, da keine Hinweise existieren, dass die Studienkollektive bzgl. ihrer Patientencharakteristika dem widersprechen würden. Das zu bewertende Arzneimittel sowie die Therapien der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden jeweils gemäß ihres bestimmungsgemäßen Gebrauchs verabreicht. Die Studienergebnisse können somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

Für die vorliegenden Endpunkte liegt jeweils überwiegend geringe oder mäßige Heterogenität vor. Für die SOC- bzw. PT-Kategorien, für die $I^2 \geq 75\%$ beträgt und somit hohe Heterogenität vorliegt ist zu beachten, dass die Ergebnisse nicht sinnvoll zu interpretieren sind, wenngleich sie im Folgenden dargestellt werden.

Die Ergebnisse der Einzelstudien werden meta-analytisch anhand des Modells mit festen Effekten kombiniert und interpretiert. Die Schätzwerte des Modells mit zufälligen Effekten werden zusätzlich berichtet. Im Folgenden werden zunächst die meta-analytischen

Effektschätzer tabellarisch präsentiert und anschließend grafisch mittels eines Forest-Plots dargestellt.

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

Tabelle 4-160: Ergebnisse der Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche

	Relatives Risiko CAB+RPV Q1M vs. CAR [95% KI], p-Wert
--	--

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

SOC PT	Modell mit festen Effekten	Modell mit zufälligen Effekten	Heterogenität I ² , p-Wert der Q- Statistik
-----------	----------------------------	--------------------------------	--

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

Infections and infestations			
any	1,14 [1,04 – 1,25], p=0,004	1,14 [1,04 – 1,25], p=0,004	I ² =0%, p=0,855
Nasopharyngitis	1,20 [0,93 – 1,55], p=0,163	1,20 [0,93 – 1,55], p=0,163	I ² =0%, p=0,820
Upper respiratory tract infection	1,32 [0,94 – 1,85], p=0,106	1,32 [0,94 – 1,85], p=0,106	I ² =0%, p=0,866
Influenza	1,24 [0,80 – 1,91], p=0,343	1,24 [0,80 – 1,91], p=0,343	I ² =0%, p=0,949
Gastroenteritis	0,97 [0,52 – 1,80], p=0,924	0,89 [0,34 – 2,35], p=0,809	I ² =55,9%, p=0,132
Respiratory tract infection viral	0,96 [0,55 – 1,68], p=0,884	0,96 [0,55 – 1,68], p=0,884	I ² =0%, p=0,648
Pharyngitis	1,10 [0,60 – 1,99], p=0,765	1,07 [0,44 – 2,63], p=0,879	I ² =55,6%, p=0,133
Bronchitis	1,14 [0,65 – 1,99], p=0,656	1,14 [0,65 – 1,99], p=0,656	I ² =0%, p=0,859
Rhinitis	0,94 [0,46 – 1,92], p=0,854	0,94 [0,46 – 1,92], p=0,854	I ² =0%, p=0,780
Syphilis	1,09 [0,52 – 2,28], p=0,830	0,98 [0,22 – 4,27], p=0,977	I ² =73,6%, p=0,052
Oral herpes	1,73 [0,75 – 3,98], p=0,198	1,71 [0,64 – 4,60], p=0,289	I ² =28,9%, p=0,236
Folliculitis	1,44 [0,53 – 3,90], p=0,470	1,44 [0,53 – 3,90], p=0,470	I ² =0%, p=0,637
Gonorrhoea	1,40 [0,63 – 3,13], p=0,412	1,40 [0,63 – 3,13], p=0,412	I ² =0%, p=0,888
Tonsillitis	1,59 [0,73 – 3,49], p=0,247	1,59 [0,73 – 3,49], p=0,247	I ² =0%, p=0,616
Respiratory tract infection	0,75 [0,39 – 1,46], p=0,398	0,75 [0,39 – 1,46], p=0,398	I ² =0%, p=0,683
Urinary tract infection	0,83 [0,39 – 1,80], p=0,639	0,58 [0,09 – 3,79], p=0,569	I ² =78,4%, p=0,031 ^b
		0,58 [$<0,01 - >99,9$], p=0,670 ^c	
Herpes simplex	1,00 [0,38 – 2,68], p=0,993	1,00 [0,38 – 2,68], p=0,993	I ² =0%, p=0,589
Conjunctivitis	2,33 [0,90 – 6,03], p=0,080	2,33 [0,90 – 6,03], p=0,080	I ² =0%, p=1,000
Furuncle	0,79 [0,25 – 2,48], p=0,687	1,10 [0,13 – 9,57], p=0,931	I ² =65,7%, p=0,088
Gastroenteritis viral	2,04 [0,69 – 6,02], p=0,197	2,04 [0,69 – 6,02], p=0,197	I ² =0%, p=0,342
Lower respiratory tract infection	1,57 [0,56 – 4,43], p=0,392	1,57 [0,56 – 4,43], p=0,392	I ² =0%, p=0,342
Herpes zoster	3,06 [0,97 – 9,63], p=0,056	3,19 [0,88 – 11,54], p=0,077	I ² =16,2%, p=0,275
Tooth infection	2,23 [0,69 – 7,23], p=0,180	2,23 [0,69 – 7,23], p=0,180	I ² =0%, p=0,764
Anal chlamydia infection	1,22 [0,36 – 4,14], p=0,752	1,22 [0,36 – 4,14], p=0,752	I ² =0%, p=0,397
Genital herpes	0,87 [0,28 – 2,65], p=0,805	0,87 [0,28 – 2,65], p=0,805	I ² =0%, p=0,393
Sinusitis	1,29 [0,54 – 3,05], p=0,566	1,29 [0,54 – 3,05], p=0,566	I ² =0%, p=0,538
Hordeolum	1,72 [0,49 – 6,00], p=0,398	1,72 [0,49 – 6,00], p=0,398	I ² =0%, p=0,480
Urethritis gonococcal	1,49 [0,42 – 5,28], p=0,534	1,49 [0,42 – 5,28], p=0,534	I ² =0%, p=0,778
Cystitis	2,31 [0,60 – 8,95], p=0,224	2,31 [0,60 – 8,95], p=0,224	I ² =0%, p=0,778
Chlamydial infection	2,16 [0,66 – 7,13], p=0,205	2,16 [0,66 – 7,13], p=0,205	I ² =0%, p=0,510
Viral upper respiratory tract infection	2,00 [0,61 – 6,60], p=0,255	2,00 [0,61 – 6,60], p=0,255	I ² =0%, p=1,000

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

General disorders and administration site conditions			
any	10,25 [7,80 – 13,47], p<0,001	10,25 [7,80 – 13,47], p<0,001	I ² =0%, p=0,468
Injection site pain ^a	-	-	-
Injection site nodule ^a	-	-	-
Injection site induration ^a	-	-	-
Pyrexia	3,14 [1,69 – 5,83], p<0,001	3,31 [1,45 – 7,56], p=0,005	I ² =40,1%, p=0,196
Injection site swelling ^a	-	-	-
Injection site pruritus ^a	-	-	-
Fatigue	0,95 [1,003 – 3,79], p=0,049	1,83 [0,45 – 7,43], p=0,400 1,83 [<0,01 – >99,9], p=0,555 ^c	I ² =77,3%, p=0,036 ^b
Influenza like illness	1,79 [0,82 – 3,92], p=0,147	1,91 [0,62 – 5,95], p=0,262	I ² =50,1%, p=0,157
Asthenia	12,33 [2,35 – 64,79], p=0,003	12,33 [2,35 – 64,79], p=0,003	I ² =0%, p=0,964
Injection site erythema ^a	-	-	-
Injection site warmth ^a	-	-	-
Malaise	2,48 [0,60 – 10,33], p=0,212	2,55 [0,38 – 17,15], p=0,335	I ² =43,8%, p=0,182
Injection site bruising ^a	-	-	-
Injection site haematoma ^a	-	-	-
Pain	7,66 [1,40 – 41,81], p=0,019	7,66 [1,40 – 41,81], p=0,019	I ² =0%, p=0,942
Gastrointestinal disorders			
any	1,49 [1,22 – 1,81], p<0,001	1,49 [1,22 – 1,81], p<0,001	I ² =0%, p=0,569
Diarrhoea	1,35 [0,91 – 1,99], p=0,135	1,35 [0,91 – 1,99], p=0,135	I ² =0%, p=0,741
Nausea	1,84 [1,01 – 3,35], p=0,048	1,84 [0,995 – 3,42], p=0,052	I ² =4,1%, p=0,307
Abdomial pain	1,79 [0,79 – 4,03], p=0,163	1,81 [0,77 – 4,29], p=0,175	I ² =3,8%, p=0,308
Haemorrhoids	3,81 [1,42 – 10,25], p=0,008	3,81 [1,42 – 10,25], p=0,008	I ² =0%, p=0,357
Toothache	1,09 [0,48 – 2,47], p=0,836	1,09 [0,48 – 2,47], p=0,836	I ² =0%, p=0,534
Vomiting	1,97 [0,80 – 4,89], p=0,143	1,97 [0,80 – 4,89], p=0,143	I ² =0%, p=0,535
Constipation	1,82 [0,67 – 4,92], p=0,241	1,82 [0,67 – 4,92], p=0,241	I ² =0%, p=0,584
Dyspepsia	2,59 [0,93 – 7,23], p=0,069	2,59 [0,93 – 7,23], p=0,069	I ² =0%, p=0,813
Proctitis	1,43 [0,40 – 5,11], p=0,579	1,05 [0,08 – 13,80], p=0,971	I ² =73,0%, p=0,054
Gastritis	1,86 [0,49 – 7,04], p=0,359	1,86 [0,49 – 7,04], p=0,359	I ² =0%, p=0,326
Gastrooesophageal reflux disease	1,25 [0,33 – 4,70], p=0,739	1,07 [0,15 – 7,51], p=0,947	I ² =50,3%, p=0,156

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

Musculoskeletal and connective tissue disorders			
any	1,53 [1,20 – 1,95], p=0,001	1,53 [1,20 – 1,95], p=0,001	I ² =0%, p=0,695
Back pain	1,87 [1,14 – 3,06], p=0,013	1,87 [1,14 – 3,06], p=0,013	I ² =0%, p=0,670
Myalgia	2,99 [1,36 – 6,61], p=0,007	2,99 [1,36 – 6,61], p=0,007	I ² =0%, p=0,834
Arthralgia	1,00 [0,49 – 2,04], p=0,997	1,00 [0,49 – 2,04], p=0,997	I ² =0%, p=0,460
Muscle contracture	1,00 [0,29 – 3,44], p=1,000	1,00 [0,29 – 3,44], p=1,000	I ² =0%, p=1,000
Muscle spasms	1,00 [0,30 – 3,30], p=1,000	1,00 [0,26 – 3,89], p=1,000	I ² =22,7%, p=0,256
Musculoskeletal chest pain	2,31 [0,60 – 8,95], p=0,224	2,31 [0,60 – 8,95], p=0,224	I ² =0%, p=0,778
Musculoskeletal pain	0,45 [0,17 – 1,19], p=0,106	0,45 [0,17 – 1,19], p=0,106	I ² =0%, p=0,404
Pain in extremity	1,05 [0,39 – 2,80], p=0,926	2,25 [0,15 – 34,25], p=0,559	I ² =70,1%, p=0,067
Nervous system disorders			
any	1,88 [1,44 – 2,47], p<0,001	1,88 [1,44 – 2,47], p<0,001	I ² =0%, p=0,832
Headache	1,92 [1,32 – 2,79], p=0,001	1,92 [1,32 – 2,79], p=0,001	I ² =0%, p=0,847
Dizziness	2,81 [1,25 – 6,33], p=0,013	2,87 [1,06 – 7,79], p=0,038	I ² =33,2%, p=0,221
Sciatica	2,87 [0,74 – 11,13], p=0,128	2,93 [0,66 – 13,09], p=0,159	I ² =17,3%, p=0,272
Paraesthesia	2,31 [0,60 – 8,95], p=0,224	2,31 [0,60 – 8,95], p=0,224	I ² =0%, p=0,778
Skin and subcutaneous tissue disorders			
any	1,53 [1,11 – 2,12], p=0,009	1,53 [1,11 – 2,12], p=0,009	I ² =0%, p=0,747
Rash	1,36 [0,63 – 2,94], p=0,430	1,41 [0,63 – 2,94], p=0,598	I ² =63,3%, p=0,099
Eczema	1,49 [0,57 – 3,90], p=0,423	1,49 [0,57 – 3,90], p=0,423	I ² =0%, p=0,322
Pruitus	2,13 [0,60 – 7,55], p=0,241	2,13 [0,60 – 7,55], p=0,241	I ² =0%, p=0,819
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders			
any	1,13 [0,84 – 1,53], p=0,429	1,13 [0,84 – 1,53], p=0,429	I ² =0%, p=0,445
Cough	1,00 [0,59 – 1,71], p=0,997	1,00 [0,59 – 1,71], p=0,997	I ² =0%, p=0,567
Oropharyngeal pain	1,33 [0,67 – 2,64], p=0,413	1,49 [0,42 – 5,30], p=0,538	I ² =69,1%, p=0,072
Rhinitis allergic	2,93 [0,54 – 16,02], p=0,214	1,67 [0,04 – 76,15], p=0,792	I ² =77,2%, p=0,036 ^b
Catarrh	1,39 [0,44 – 4,38], p=0,572	1,67 [$<0,01$ – $>99,9$], p=0,836 ^c	I ² =0%, p=0,736
Nasal congestion	0,45 [0,14 – 1,44], p=0,177	1,39 [0,44 – 4,38], p=0,572	I ² =0%, p=0,852
	0,45 [0,14 – 1,44], p=0,177	0,45 [0,14 – 1,44], p=0,177	

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

Injury, poisoning and procedural complications			
any	1,00 [0,73 – 1,37], p=0,995	1,00 [0,71 – 1,41], p=0,996	I ² =16,1%, p=0,275
Arthropod bite	0,67 [0,23 – 1,97], p=0,472	0,70 [0,21 – 2,30], p=0,551	I ² =17,4%, p=0,271
Contusion	1,89 [0,62 – 5,78], p=0,262	1,89 [0,55 – 6,45], p=0,310	I ² =17,4%, p=0,271
Ligament sprain	2,28 [0,57 – 9,07], p=0,241	2,28 [0,57 – 9,07], p=0,241	I ² =0%, p=0,500
Muscle strain	0,67 [0,19 – 2,37], p=0,531	0,67 [0,19 – 2,37], p=0,531	I ² =0%, p=0,748
Investigations			
any	1,54 [1,10 – 2,16], p=0,012	1,54 [1,10 – 2,16], p=0,012	I ² =0%, p=0,930
Blood creatinine phosphokinase increased	1,50 [0,68 – 3,31], p=0,315	1,50 [0,68 – 3,31], p=0,315	I ² =0%, p=1,000
Body temperature increased	13,21 [1,73 – 101,1], p=0,013	13,21 [1,73 – 101,1], p=0,013	I ² =0%, p=0,719
Lipase increased	1,60 [0,57 – 4,53], p=0,377	1,61 [0,55 – 4,66], p=0,384	I ² =4,5%, p=0,306
Creatinine renal clearance decreased	1,14 [0,41 – 3,18], p=0,805	1,14 [0,41 – 3,18], p=0,805	I ² =0%, p=0,447
Psychiatric disorders			
any	1,37 [0,98 – 1,93], p=0,069	1,37 [0,98 – 1,93], p=0,069	I ² =0%, p=0,877
Anxiety	1,60 [0,80 – 3,19], p=0,183	1,60 [0,80 – 3,19], p=0,183	I ² =0%, p=0,365
Insomnia	1,90 [0,88 – 3,96], p=0,103	1,91 [0,52 – 6,99], p=0,326	I ² =66,3%, p=0,085
Depression	0,91 [0,36 – 2,30], p=0,844	0,90 [0,31 – 2,63], p=0,847	I ² =25,2%, p=0,248
Abnormal dreams	2,46 [0,62 – 9,66], p=0,199	2,46 [0,62 – 9,66], p=0,199	I ² =0%, p=0,397
Sleep disorder	1,00 [0,28 – 3,53], p=1,000	1,00 [0,28 – 3,53], p=1,000	I ² =0%, p=0,528
Metabolism and nutrition disorders			
Any	0,96 [0,65 – 1,42], p=0,836	0,88 [0,32 – 2,38], p=0,797	I ² =83,7%, p=0,013 ^b
Vitamin D deficiency	1,25 [0,74 – 2,11], p=0,415	0,88 [$<0,01$ – $>99,9$], p=0,840 ^c 1,14 [0,44 – 2,95], p=0,792	I ² =66,9%, p=0,082
Neoplasms benign, malignant and unspecified			
any	1,23 [0,75 – 2,03], p=0,419	1,23 [0,75 – 2,03], p=0,419	I ² =0%, p=0,917
Anogenital warts	1,77 [0,79 – 3,99], p=0,166	1,77 [0,79 – 3,99], p=0,166	I ² =0%, p=0,654

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

Reproductive system and breast disorders any Cervical dysplasia	1,37 [0,83 – 2,28], p=0,224 3,35 [0,82 – 13,71], p=0,093	1,46 [0,83 – 2,28], p=0,322 3,35 [0,82 – 13,71], p=0,093	I ² =49,7%, p=0,158 I ² =0%, p=0,770
Blood and lymphatic system disorders any Anaemia	1,05 [0,59 – 1,84], p=0,878 1,11 [0,45 – 2,74], p=0,822	1,04 [0,58 – 1,87], p=0,886 1,11 [0,45 – 2,74], p=0,822	I ² =5,3%, p=0,304 I ² =0%, p=0,496
Renal and urinary disorders any Dysuria	1,66 [0,88 – 3,12], p=0,116 2,25 [0,69 – 7,26], p=0,177	1,66 [0,88 – 3,12], p=0,116 2,25 [0,69 – 7,26], p=0,177	I ² =0%, p=0,617 I ² =0%, p=0,852
Eye disorders any	1,06 [0,55 – 2,02], p=0,868	1,05 [0,50 – 2,21], p=0,901	I ² =24,7%, p=0,249
Ear and labyrinth disorders any	2,07 [0,89 – 4,79], p=0,091	2,07 [0,89 – 4,79], p=0,091	I ² =0%, p=0,433
Vascular disorders any Hypertension	2,08 [1,02 – 4,24], p=0,043 2,58 [0,92 – 7,22], p=0,071	2,08 [1,02 – 4,24], p=0,043 2,58 [0,92 – 7,22], p=0,071	I ² =0%, p=0,690 I ² =0%, p=0,709
Immune system disorders any Seasonal allergy	3,20 [1,18 – 8,67], p=0,022 2,29 [0,55 – 9,59], p=0,258	3,20 [1,18 – 8,67], p=0,022 2,34 [0,41 – 13,51], p=0,342	I ² =0%, p=0,919 I ² =32,9%, p=0,222
Hepatobiliary disorders any	6,32 [1,13 – 35,23], p=0,035	6,32 [1,13 – 35,23], p=0,035	I ² =0%, p=0,934

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

^a Für solche PT, die ausschließlich im Zusammenhang mit den CAB + RPV-Injektionen und an der Injektionsstelle lokalisiert auftreten, werden keine Meta-Analysen durchgeführt, da in diesen Fällen ein Vergleich der beiden unterschiedlichen Interventionen nicht sinnvoll ist (es handelt sich um einen strukturellen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen).

^b hohe Heterogenität

^c Knapp-Hartung Konfidenzintervall (Heterogenitätsparameter τ^2 geschätzt mittels der Paule-Mandel Methode)

Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q1M = einmal monatlich, CAR = current antiretroviral regimen, SOC = System Organ Class, PT = Preferred Term

In der Meta-Analyse liegen für einige Kategorien der SOC bzw. PT-Ebene statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Therapiearmen vor. Diese beobachteten Unterschiede sind statistisch signifikant zugunsten der Vergleichstherapie gegenüber CAB + RPV Q1M für die folgenden SOC bzw. PT:

- *Infections and infestations* (SOC), $p = 0,004$
- *General disorders and administration site conditions* (SOC), $p < 0,001$
- *Pyrexia* (PT), $p < 0,001$
- *Asthenia* (PT), $p = 0,003$
- *Pain* (PT), $p = 0,019$
- *Gastrointestinal disorders* (SOC), $p < 0,001$
- *Nausea* (PT), $p = 0,048$
- *Haemorrhoids* (PT), $p = 0,008$
- *Musculoskeletal and connective tissue disorders* (SOC), $p = 0,001$
- *Back pain* (PT), $p = 0,013$
- *Myalgia* (PT), $p = 0,007$
- *Nervous system disorders* (SOC), $p < 0,001$
- *Headache* (PT), $p = 0,001$
- *Dizziness* (PT), $p = 0,013$
- *Skin and subcutaneous tissue disorders* (SOC), $p = 0,009$
- *Investigations* (SOC), $p = 0,012$
- *Body temperature increased* (PT), $p = 0,013$
- *Vascular disorders* (SOC), $p = 0,043$
- *Immune system disorders* (SOC), $p = 0,002$
- *Hepatobiliary disorders* (SOC), $p = 0,035$.

Für den PT *Fatigue* liegt ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von CAB + RPV Q1M vor. In diesem Fall unterliegt der Meta-Analyse jedoch hohe Heterogenität, wodurch das Ergebnis nicht sinnvoll interpretiert werden kann.

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 die Meta-Analyse von ATLAS und FLAIR erfüllt waren.

Tabelle 4-161: Ergebnis des indirekten Vergleichs für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 48

SOC PT	Indirekter Vergleich Relatives Risiko CAB+RPV Q2M vs. CAR ^a RR [95%-KI]
Infections and infestations any Nasopharyngitis Upper respiratory tract infection ^b Influenza Gastroenteritis Respiratory tract infection viral Pharyngitis Bronchitis Syphilis Gonorrhoea Tonsillitis Respiratory tract infection Urinary tract infection Conjunctivitis Sinusitis Chlamydial infection	1,00 [0,85; 1,17], p=0,991 1,17 [0,75; 1,84], p=0,481 - 1,01 [0,38; 2,67], p=0,982 0,46 [0,18; 1,18], p=0,108 0,72 [0,22; 2,36], p=0,587 0,67 [0,26; 1,72], p=0,405 1,14 [0,42; 3,07], p=0,802 0,47 [0,15; 1,50], p=0,204 1,40 [0,42; 4,71], p=0,204 0,91 [0,21; 3,88], p=0,898 0,63 [0,16; 2,42], p=0,497 0,37 [0,09; 1,50], p=0,163 1,00 [0,19; 5,18], p=0,999 1,00 [0,27; 3,68], p=0,999 3,46 [0,68; 17,60], p=0,135
General disorders and administration site conditions any Pyrexia Fatigue ^b Influenza like illness Asthenia Malaise Pain	10,40 [7,85; 13,77], p<0,001 1,94 [0,86; 4,35], p=0,109 - 0,75 [0,20; 2,73], p=0,657 24,65 [3,74; 162,36], p=0,001 2,12 [0,36; 12,72], p=0,409 2,87 [0,33; 24,63], p=0,336
Gastrointestinal disorders any Diarrhoea Nausea Abdominal pain Haemorrhoids Toothache Dyspepsia	1,14 [0,81; 1,58], p=0,453 1,40 [0,72; 2,73], p=0,318 0,73 [0,27; 2,01], p=0,547 1,49 [0,36; 6,22], p=0,587 1,43 [0,27; 7,42], p=0,672 0,62 [0,14; 2,70], p=0,527 1,94 [0,45; 8,42], p=0,375
Musculoskeletal and connective tissue disorders any Back pain Myalgia Arthralgia Musculoskeletal pain Pain in extremity	1,26 [0,86; 1,84], p=0,237 1,49 [0,67; 3,35], p=0,332 3,85 [1,10; 13,52], p=0,036 1,00 [0,37; 2,67], p=0,998 0,72 [0,17; 3,13], p=0,663 0,64 [0,17; 2,39], p=0,512
Nervous system disorders any Headache Dizziness	1,63 [1,03; 2,57], p=0,037 1,56 [0,81; 3,02], p=0,183 3,37 [1,06; 10,74], p=0,039

Skin and subcutaneous tissue disorders	
any	1,29 [0,82; 2,05], p=0,271
Rash	0,95 [0,28; 3,25], p=0,940
Eczema	0,74 [0,16; 3,44], p=0,704
Pruitus	2,66 [0,56; 12,70], p=0,219
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	
any	0,80 [0,49; 1,30], p=0,369
Cough	0,72 [0,31; 1,65], p=0,432
Oropharyngeal pain	0,85 [0,27; 2,70], p=0,779
Rhinitis allergic ^b	-
Injury, poisoning and procedural complications	
any	0,53 [0,32; 0,90], p=0,017
Arthropod bite	0,17 [0,03; 1,10], p=0,063
Investigations	
any	0,92 [0,48; 1,78], p=0,814
Psychiatric disorders	
any	1,09 [0,64; 1,87], p=0,749
Anxiety	2,06 [0,62; 6,80], p=0,237
Insomnia	1,14 [0,40; 3,27], p=0,804
Metabolism and nutrition disorders	
any ^b	-
Neoplasms benign, malignant and unspecified	
any	0,62 [0,24; 1,56], p=0,307
Anogenital warts	0,76 [0,16; 3,65], p=0,732
Reproductive system and breast disorders	
any	1,46 [0,62; 3,43], p=0,384
Renal and urinary disorders	
any	0,62 [0,20; 1,91], p=0,407
Eye disorders	
any	0,46 [0,16; 1,37], p=0,164
Ear and labyrinth disorders	
any	1,38 [0,41; 4,66], p=0,607
Vascular disorders	
any	2,08 [0,74; 5,86], p=0,165
Hypertension	3,87 [0,91; 16,50], p=0,067
Immune system disorders	
any	3,91 [1,04; 14,66], p=0,043
Seasonal allergy	2,74 [0,43; 17,53], p=0,286
Quelle: eigene Berechnungen	
^a gemeinsamer Brückenkomparator: CAB+RPV Q1M	
^b Für diese SOC- bzw. PT-Kategorie wird kein indirekter Vergleich gerechnet, da in der Meta-Analyse, die in die Berechnung einfließt, hohe Heterogenität vorliegt.	
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 SOC *Injury, poisoning and procedural complications* ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von CAB + RPV Q2M gegenüber CAR vor ($p = 0,017$).

Zugunsten von CAR gegenüber CAB + RPV Q2M liegen statistisch signifikante Unterschiede für die folgenden SOC bzw. PT vor:

- *General disorders and administration site conditions* (SOC), $p < 0,001$
- *Asthenia* (PT), $p = 0,001$
- *Myalgia* (PT), $p = 0,001$
- *Nervous system disorders* (SOC), $p = 0,037$
- *Dizziness* (PT), $p = 0,039$
- *Immune system disorders* (SOC), $p = 0,043$.

Die Heterogenität der Meta-Analysen für den Vergleich CAB + RPV Q1M vs. CAR, welche in obiger Tabelle 4-161 dargestellt sind, sind jeweils gering oder mäßig, daher ist die Anwendung der Bucher-Methode 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 der indirekten Vergleiche der drei 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 48 – 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 4-162: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 48 herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	CAB+RPV Q2M	CAB+RPV Q1M	CAR
1	ATLAS-2M	•	•	
2	FLAIR ATLAS		• •	• •

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

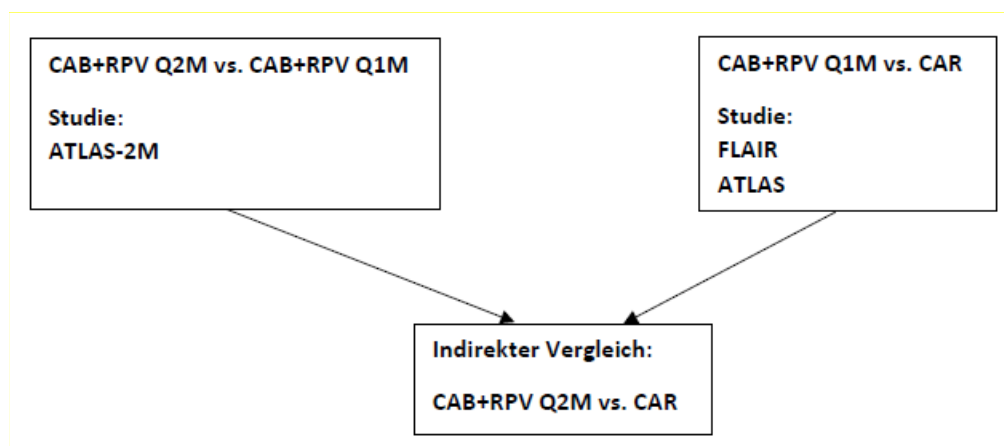


Abbildung 32: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 48

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

Tabelle 4-163: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis Woche 48

Studie	Operationalisierung
FLAIR	<p>Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) von Grad 3 oder 4 im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde. Die Klassifizierung des Schweregrads erfolgte durch die Beurteilung des Prüfarztes anhand der DAIDS (<i>Division of AIDS</i>) Toxizitätsskala. Grad 3 bzw. Grad 4 entspricht dem Schweregrad „schwer“ bzw. „potenziell lebensbedrohlich“.</p> <p>Als Effektschätzer für dichotome Endpunkte werden das relative Risiko, Odds Ratio und die Risikodifferenz mit den jeweiligen 95%-Konfidenzintervallen und p-Werten dargestellt.</p> <p>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf der <i>Safety Population</i>.</p> <p>Detaillierte Analysen zu den Ereignissen nach SOC und PT sind den Zusatzanalysen (Anhang 4-H) zu entnehmen.</p>
ATLAS	<p>Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) von Grad 3 oder 4 im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde. Die Klassifizierung des Schweregrads erfolgte durch die Beurteilung des Prüfarztes anhand der DAIDS (<i>Division of AIDS</i>) Toxizitätsskala. Grad 3 bzw. Grad 4 entspricht dem Schweregrad „schwer“ bzw. „potenziell lebensbedrohlich“.</p> <p>Als Effektschätzer für dichotome Endpunkte werden das relative Risiko, Odds Ratio und die Risikodifferenz mit den jeweiligen 95%-Konfidenzintervallen und p-Werten dargestellt.</p> <p>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf der <i>Safety Population</i>.</p> <p>Detaillierte Analysen zu den Ereignissen nach SOC und PT sind den Zusatzanalysen (Anhang 4-I) zu entnehmen.</p>
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 4-164: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 48 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	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ATLAS-2M	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studien FLAIR und ATLAS besitzen auf Studienebene jeweils 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 48 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 4-165: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 48 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	31 (11)	11 (4)	2,82 [1,45; 5,50], p=0,002 3,04 [1,50; 6,18], p=0,002 7,07% [2,07%; 11,35%], p=0,001
ATLAS	308	308	35 (11)	23 (7)	1,52 [0,92; 2,51], p=0,101 1,59 [0,92; 2,76], p=0,100 3,90% [-0,71%; 8,50%], p=0,097

Quellen: Tabellen 3.02 in den jeweiligen Zusatzanalysen (Anhang 4-H und Anhang 4-I)

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

Die Raten der Patienten mit Ereignis ist in beiden Studien jeweils höher im CAB + RPV Q1M Arm. In FLAIR ist der Unterschied mit 7 Prozentpunkten 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.

Die beiden eingeschlossenen Studien FLAIR und ATLAS eignen sich sehr gut für eine meta-analytische Zusammenfassung. Die beiden Studien sind bzgl. Studiendesign und Methodik sehr gut vergleichbar.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben, da keine Hinweise existieren, dass die Studienkollektive bzgl. ihrer Patientencharakteristika dem widersprechen würden. Das zu bewertende Arzneimittel sowie die Therapien der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden jeweils gemäß ihres bestimmungsgemäßen Gebrauchs verabreicht. Die Studienergebnisse können somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

Für den vorliegenden Endpunkt liegt mäßige Heterogenität vor ($I^2 = 52,2\%$). Die Ergebnisse der Einzelstudien werden meta-analytisch anhand des Modells mit festen Effekten kombiniert und interpretiert. Die Schätzwerte des Modells mit zufälligen Effekten werden zusätzlich berichtet. Im Folgenden werden zunächst die meta-analytischen Effektschätzer tabellarisch präsentiert und anschließend grafisch mittels eines Forest-Plots dargestellt.

Tabelle 4-166: Ergebnisse der Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche

	Relatives Risiko CAB+RPV Q1M vs. CAR [95% KI], p-Wert
Heterogenität: $I^2=52,2\%$, p-Wert der Q-Statistik: $p=0,148$	
Modell mit festen Effekten	1,90 [1,27 ; 2,84] $p=0,002$
Modell mit zufälligen Effekten	1,99 [1,27 ; 2,84] $p=0,024$
Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q1M = einmal monatlich, CAR = current antiretroviral regimen, KI= Konfidenzintervall	

Die Meta-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Vergleichstherapie CAR ($p=0,002$).

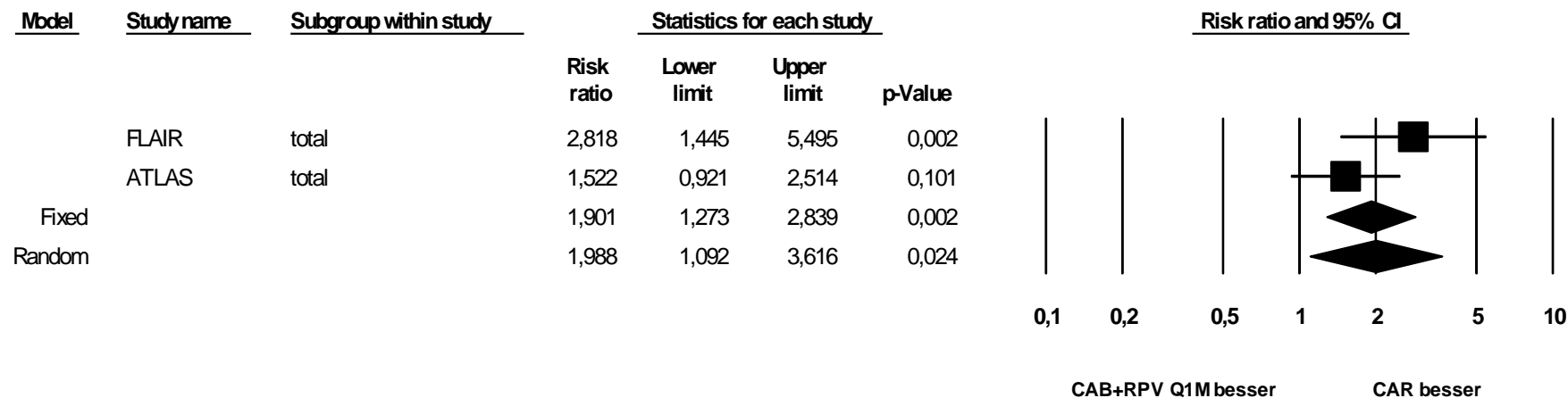


Abbildung 33: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche; CAB+RPV Q1M vs. CAR

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 4-167: Ergebnis des indirekten Vergleichs für unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 48

	Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert
CAB+RPV Q2M vs. CAB+RPV Q1M^a	0,63 [0,38; 1,05] p=0,075
CAB+RPV Q1M vs. CAR^b	1,90 [1,27 ; 2,84] p=0,002
indirekter Vergleich: CAB+RPV Q2M vs. CAR	1,20 [0,62; 2,29] p=0,591
^a Ergebnis der Studie ATLAS-2M ^b Ergebnis der Meta-Analyse der Studien FLAIR und ATLAS Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q2M = einmal alle zwei Monate, Q1M = einmal monatlich, CAR = current antiretroviral regimen, KI = Konfidenzintervall	

Das Ergebnis des indirekten Vergleichs zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Therapien.

Die Heterogenität der Meta-Analyse für den Vergleich CAB + RPV Q1M vs. CAR ist mäßig und daher ist die Anwendung der Bucher-Methode 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 drei 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 48 – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-168: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	CAB+RPV Q2M	CAB+RPV Q1M	CAR
1	ATLAS-2M	•	•	
2	FLAIR ATLAS		• •	• •

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

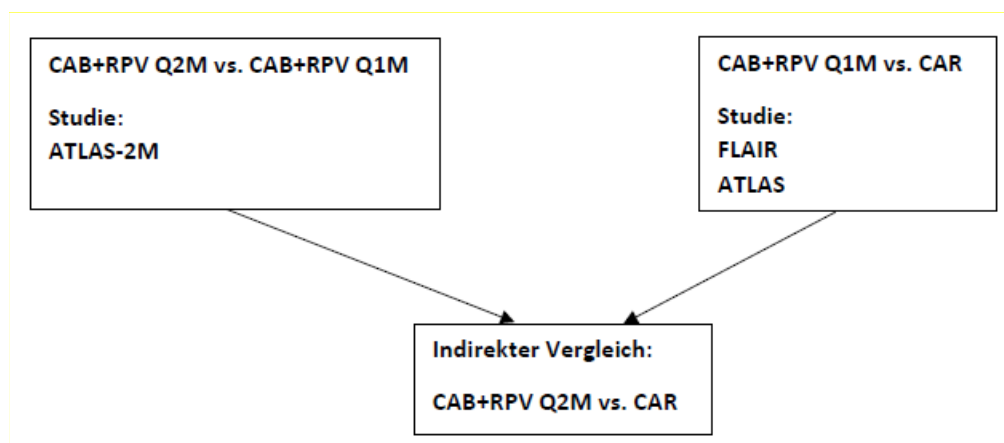


Abbildung 34: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 48

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

Tabelle 4-169: Operationalisierung von schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 48

Studie	Operationalisierung
FLAIR	<p>Anzahl der Patienten, für die mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde.</p> <p>Ein SUE ist definiert als UE, für welches mindestens eines der folgenden Umstände zutrifft:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 <p>Todesfälle, die im Rahmen der Studienteilnahme aufgetreten sind, werden in der vorliegenden Operationalisierung nicht gezählt (s. hierzu eigenen Endpunkt zur Mortalität).</p> <p>Als Effektschätzer für dichotome Endpunkte werden das relative Risiko, Odds Ratio und die Risikodifferenz mit den jeweiligen 95%-Konfidenzintervallen und p-Werten dargestellt.</p> <p>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf der <i>Safety Population</i>. Detaillierte Analysen zu den Ereignissen nach SOC und PT sind den Zusatzanalysen (Anhang 4-H) zu entnehmen.</p>
ATLAS	<p>Anzahl der Patienten, für die mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde.</p> <p>Ein SUE ist definiert als UE, für welches mindestens eines der folgenden Umstände zutrifft:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 <p>Todesfälle, die im Rahmen der Studienteilnahme aufgetreten sind, werden in der vorliegenden Operationalisierung nicht gezählt (s. hierzu eigenen Endpunkt zur Mortalität).</p> <p>Als Effektschätzer für dichotome Endpunkte werden das relative Risiko, Odds Ratio und die Risikodifferenz mit den jeweiligen 95%-Konfidenzintervallen und p-Werten dargestellt.</p> <p>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf der <i>Safety Population</i>.</p> <p>Detaillierte Analysen zu den Ereignissen nach SOC und PT sind den Zusatzanalysen (Anhang 4-I) zu entnehmen.</p>
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 4-170: Bewertung des Verzerrungspotenzials für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 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	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ATLAS-2M	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studien FLAIR und ATLAS besitzen auf Studienebene jeweils 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 48 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 4-171: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 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	18 (6)	12 (4)	1,50 [0,74; 3,06], p=0,264 1,53 [0,72; 3,25], p=0,263 2,12% [-1,57%; 5,81%], p=0,260
ATLAS	308	308	13 (4)	13 (4)	1,00 [0,47; 2,12], p>0,999 1,00 [0,46; 2,19], p>0,999 0,00% [-3,18%; 3,18%], p>0,999

Quellen: Tabellen 3.03 in den jeweiligen Zusatzanalysen (Anhang 4-H und Anhang 4-I)

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

In FLAIR ist die Ereignisrate im CAB + RPV Q1M Arm um zwei Prozentpunkte höher als im Vergleichsarm. In ATLAS liegt die Rate in beiden Studienarmen bei jeweils 4 %. Es liegen jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede 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.

Die beiden eingeschlossenen Studien FLAIR und ATLAS eignen sich sehr gut für eine meta-analytische Zusammenfassung. Die beiden Studien sind bzgl. Studiendesign und Methodik sehr gut vergleichbar.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben, da keine Hinweise existieren, dass die Studienkollektive bzgl. ihrer Patientencharakteristika dem widersprechen würden. Das zu bewertende Arzneimittel sowie die Therapien der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden jeweils gemäß ihres bestimmungsgemäßen

Gebrauchs verabreicht. Die Studienergebnisse können somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

Für den vorliegenden Endpunkt liegt keine Heterogenität vor ($I^2 = 0\%$). Die Ergebnisse der Einzelstudien werden meta-analytisch anhand des Modells mit festen Effekten kombiniert und interpretiert. Die Schätzwerte des Modells mit zufälligen Effekten werden zusätzlich berichtet. Im Folgenden werden zunächst die meta-analytischen Effektschätzer tabellarisch präsentiert und anschließend grafisch mittels eines Forest-Plots dargestellt.

Tabelle 4-172: Ergebnisse der Meta-Analyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche

	Relatives Risiko CAB+RPV Q1M vs. CAR [95% KI], p-Wert
Heterogenität: $I^2=0\%$, p-Wert der Q-Statistik: $p=0,443$	
Modell mit festen Effekten	1,24 [0,74 ; 2,08] p=0,417
Modell mit zufälligen Effekten	1,24 [0,74 ; 2,08] p=0,417
Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q1M = einmal monatlich, CAR = current antiretroviral regimen, KI= Konfidenzintervall	

In der Meta-Analyse liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapien vor.

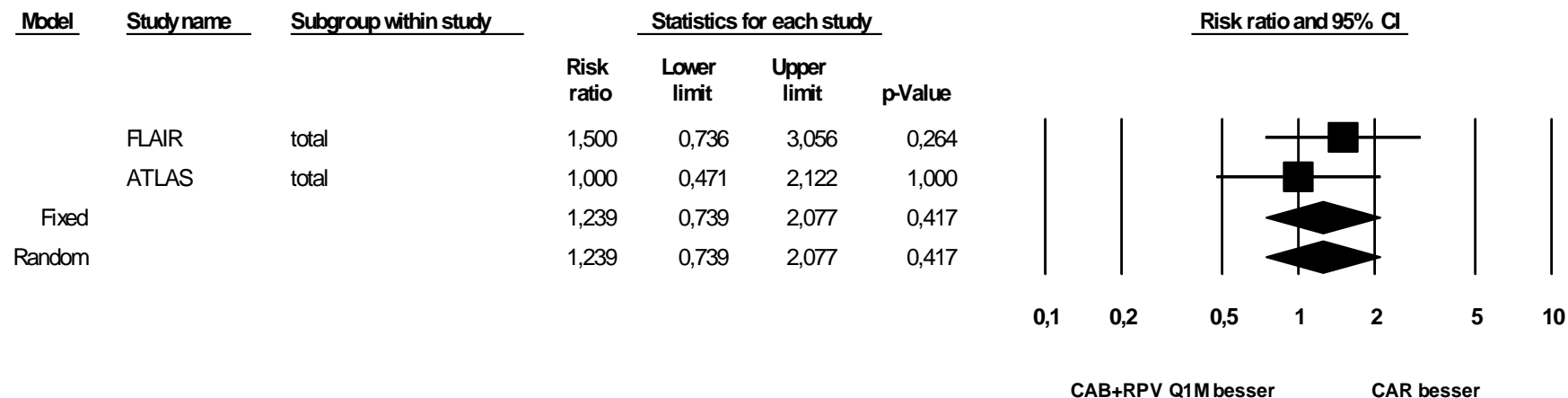


Abbildung 35: Meta-Analyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche; CAB+RPV Q1M vs. CAR

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 4-173: Ergebnis des indirekten Vergleichs für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 48

	Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert
CAB+RPV Q2M vs. CAB+RPV Q1M^a	1,55 [0,74; 3,25] p=0,251
CAB+RPV Q1M vs. CAR^b	1,24 [0,74 ; 2,08] p=0,417
indirekter Vergleich: CAB+RPV Q2M vs. CAR	1,91 [0,77; 4,73] p=0,159
^a Ergebnis der Studie ATLAS-2M ^b Ergebnis der Meta-Analyse der Studien FLAIR und ATLAS Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q2M = einmal alle zwei Monate, Q1M = einmal monatlich, CAR = current antiretroviral regimen, KI = Konfidenzintervall	

Das Ergebnis des indirekten Vergleichs zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Therapien.

Die Heterogenität der Meta-Analyse für den Vergleich CAB + RPV Q1M vs. CAR ist gering und daher ist die Anwendung der Bucher-Methode 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 drei 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 48, 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 4-174: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Therapieabbruch geführt hatten, herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	CAB+RPV Q2M	CAB+RPV Q1M	CAR
1	ATLAS-2M	•	•	
2	FLAIR ATLAS		• •	• •

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

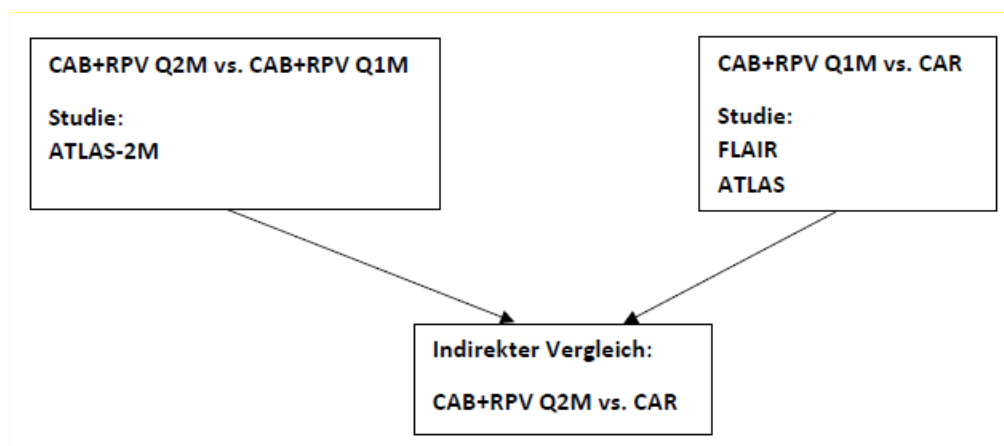


Abbildung 36: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Therapieabbruch geführt hatten

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

Tabelle 4-175: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen bis Woche 48, 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 48 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 <i>Safety Population</i> . Detaillierte Analysen zu den Ereignissen nach SOC und PT sind den Zusatzanalysen (Anhang 4-H) zu entnehmen.
ATLAS	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE), das zum Therapieabbruch geführt hatte, im Rahmen der Studie bis Woche 48 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 <i>Safety Population</i> . Detaillierte Analysen zu den Ereignissen nach SOC und PT sind den Zusatzanalysen (Anhang 4-I) 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 4-176: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, 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	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
ATLAS-2M	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studien FLAIR und ATLAS besitzen auf Studienebene jeweils 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 48, 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 4-177: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, 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	9 (3)	4 (1)	2,25 [0,70; 7,22], p=0,173 2,29 [0,70; 7,53], p=0,172 1,77% [-0,70%; 4,23%], p=0,160
ATLAS	308	308	13 (4)	5 (2)	2,60 [0,94; 7,20], p=0,066 2,67 [0,94; 7,58], p=0,065 2,60% [-0,05%; 5,25%], p=0,055

Quellen: Tabellen 3.04 in den jeweiligen Zusatzanalysen (Anhang 4-H und Anhang 4-I)

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

In beiden Studien sind nur wenige Ereignisse aufgetreten, die zum Therapieabbruch geführt hatten. Die Raten sind in beiden Studien im CAB + RPV Q1M Arm jeweils um zwei Prozentpunkte höher als im Vergleichsarm. Die Unterschiede sind jeweils 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.

Die beiden eingeschlossenen Studien FLAIR und ATLAS eignen sich sehr gut für eine meta-analytische Zusammenfassung. Die beiden Studien sind bzgl. Studiendesign und Methodik sehr gut vergleichbar.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben, da keine Hinweise existieren, dass die Studienkollektive bzgl. ihrer Patientencharakteristika dem widersprechen würden. Das zu bewertende Arzneimittel sowie die Therapien der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden jeweils gemäß ihres bestimmungsgemäßen Gebrauchs verabreicht. Die Studienergebnisse können somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

Für den vorliegenden Endpunkt liegt keine Heterogenität vor ($I^2 = 0\%$). Die Ergebnisse der Einzelstudien werden meta-analytisch anhand des Modells mit festen Effekten kombiniert und interpretiert. Die Schätzwerte des Modells mit zufälligen Effekten werden zusätzlich berichtet. Im Folgenden werden zunächst die meta-analytischen Effektschätzer tabellarisch präsentiert und anschließend grafisch mittels eines Forest-Plots dargestellt.

Tabelle 4-178: Ergebnisse der Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Therapieabbruch geführt hatten, aus RCT für indirekte Vergleiche

	Relatives Risiko CAB+RPV Q1M vs. CAR [95% KI], p-Wert
Heterogenität: $I^2=0\%$, p-Wert der Q-Statistik: $p=0,855$	
Modell mit festen Effekten	2,44 [1,13 ; 5,26] $p=0,023$
Modell mit zufälligen Effekten	2,44 [1,13 ; 5,26] $p=0,023$
Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q1M = einmal monatlich, CAR = current antiretroviral regimen, KI= Konfidenzintervall	

Das Ergebnis der Meta-Analyse ist statistisch signifikant zugunsten der Vergleichstherapie CAR ($p=0,023$).

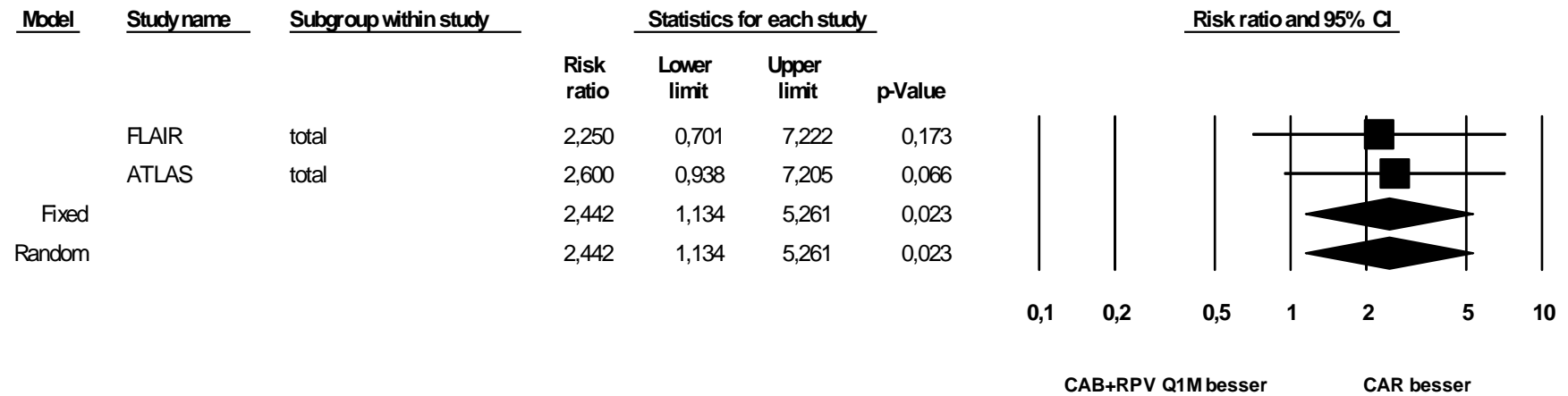


Abbildung 37: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Therapieabbruch geführt hatten, aus RCT für indirekte Vergleiche; CAB+RPV Q1M vs. CAR

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 4-179: Ergebnis des indirekten Vergleichs für unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Therapieabbruch geführt hatten

	Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert
CAB+RPV Q2M vs. CAB+RPV Q1M^a	0,82 [0,34; 1,95] p=0,650
CAB+RPV Q1M vs. CAR^b	2,44 [1,13 ; 5,26] p=0,023
indirekter Vergleich: CAB+RPV Q2M vs. CAR	2,00 [0,63; 6,36] p=0,242
^a Ergebnis der Studie ATLAS-2M ^b Ergebnis der Meta-Analyse der Studien FLAIR und ATLAS Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q2M = einmal alle zwei Monate, Q1M = einmal monatlich, CAR = current antiretroviral regimen, KI = Konfidenzintervall	

Das Ergebnis des indirekten Vergleichs zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Therapien.

Die Heterogenität der Meta-Analyse für den Vergleich CAB + RPV Q1M vs. CAR ist gering und daher ist die Anwendung der Bucher-Methode 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 drei 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 48 – 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 4-180: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich für den Endpunkt Inzidenz von CDC Klasse 3 Ereignissen bis Woche 48 herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	CAB+RPV Q2M	CAB+RPV Q1M	CAR
1	ATLAS-2M	•	•	
2	FLAIR ATLAS		• •	• •

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

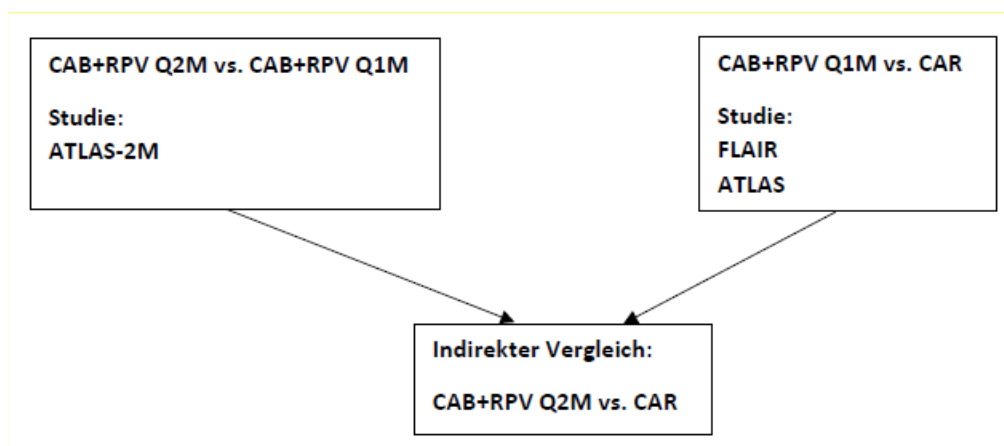


Abbildung 38: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt Inzidenz von CDC Klasse 3 Ereignissen bis Woche 48

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

Tabelle 4-181: Operationalisierung von Inzidenz von CDC Klasse 3 Ereignissen bis Woche 48

Studie	Operationalisierung
FLAIR	<p>Das CDC (<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>) 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:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Klasse 1: CD4+ Zellzahl $\geq 500/\mu\text{l}$ oder $\geq 26\%$ der gesamten Leukozytenzahl - Klasse 2: CD4+ Zellzahl 200 - 499/μl oder 14 % bis 25 % der gesamten Leukozytenzahl - Klasse 3: CD4+ Zellzahl $< 200/\mu\text{l}$ oder $< 14\%$ der gesamten Leukozytenzahl oder Vorliegen mind. einer AIDS-definierenden Erkrankung. <p>Als Effektschätzer werden relatives Risiko, Odds Ratio und Risikodifferenz für die Patienten mit Klasse 3 Ereignissen zu Woche 48 angegeben.</p> <p>Die Analysen basieren auf der Safety Population.</p>
ATLAS	<p>Das CDC (<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>) 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:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Klasse 1: CD4+ Zellzahl $\geq 500/\mu\text{l}$ oder $\geq 26\%$ der gesamten Leukozytenzahl - Klasse 2: CD4+ Zellzahl 200 - 499/μl oder 14 % bis 25 % der gesamten Leukozytenzahl - Klasse 3: CD4+ Zellzahl $< 200/\mu\text{l}$ oder $< 14\%$ der gesamten Leukozytenzahl oder Vorliegen mind. einer AIDS-definierenden Erkrankung. <p>Als Effektschätzer werden relatives Risiko, Odds Ratio und Risikodifferenz für die Patienten mit Klasse 3 Ereignissen zu Woche 48 angegeben.</p> <p>Die Analysen basieren auf der Safety Population.</p>
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 4-182: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Inzidenz von CDC Klasse 3 Ereignissen bis Woche 48 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	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ATLAS-2M	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studien FLAIR und ATLAS besitzen auf Studienebene jeweils niedriges Verzerrungspotenzial. Der Endpunkt wurde verblindet in einem zentralen Labor analysiert bzw. das Vorliegen von AIDS-definierenden 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 48 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 4-183: Ergebnisse für Inzidenz von CDC Klasse 3 Ereignissen bis Woche 48 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)	1 (<1)	NA NA NA
ATLAS	308	308	1 (<1)	0 (0)	NA 0,32 [-11,04; 11,69], p=0,955 NA

Quellen: Tabellen 3.26 in den jeweiligen Zusatzanalysen (20, 21)

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

In beiden Studien ist jeweils nur ein Patient mit neuem CDC Klasse 3 Ereignis hinzu gekommen. In FLAIR handelt es sich um einen Patienten im CAR-Arm, in ATLAS um einen Patienten im CAB + RPV Q1M Arm.

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.

Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten mit Ereignis wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

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 48 – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-184: 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 48 herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	CAB+RPV Q2M	CAB+RPV Q1M	CAR
1	ATLAS-2M	•	•	
2	FLAIR		•	•
	ATLAS		•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

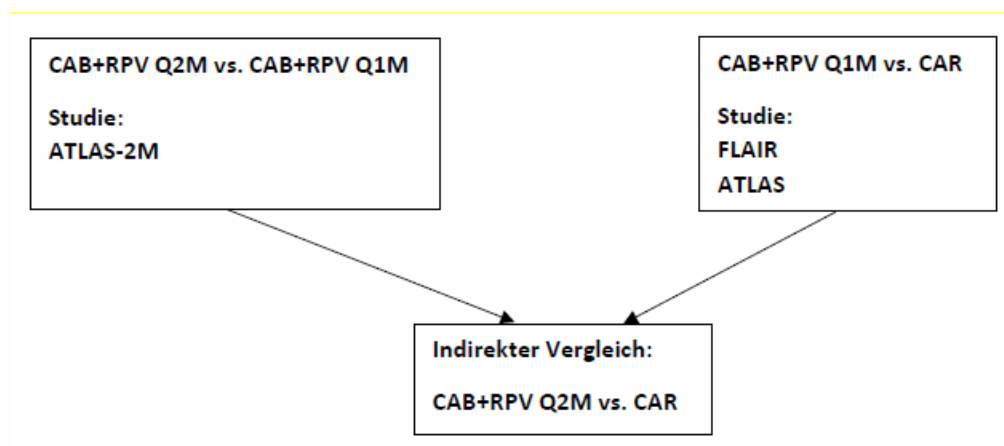


Abbildung 39: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Injektionsstelle bis Woche 48

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: Reaktionen an der Injektionsstelle bis Woche 48

Studie	Operationalisierung
FLAIR	<p>Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse dieser Kategorie im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde. Eine Dokumentation der Definition der unerwünschten Ereignisse ist dem Appendix des Analyseplans für die <i>Integrated Summary of Safety and Efficacy</i> (33) zu entnehmen.</p> <p>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.</p> <p>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf der <i>Safety Population</i>.</p> <p>Detaillierte Analysen zu den Ereignissen nach Schweregrad (nicht schwer, schwer bzw. schwerwiegend) sind den Zusatzanalysen Anhang 4-H zu entnehmen.</p>
ATLAS	<p>Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse dieser Kategorie im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde. Eine Dokumentation der Definition der unerwünschten Ereignisse ist dem Appendix des Analyseplans für die <i>Integrated Summary of Safety and Efficacy</i> (33) zu entnehmen.</p> <p>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.</p> <p>Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf der <i>Safety Population</i>.</p> <p>Detaillierte Analysen zu den Ereignissen nach Schweregrad (nicht schwer, schwer bzw. schwerwiegend) sind den Zusatzanalysen Anhang 4-I zu entnehmen.</p>
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: Reaktionen an der Injektionsstelle bis Woche 48 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	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
ATLAS-2M	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studien FLAIR und ATLAS besitzen auf Studienebene jeweils 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 48 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: Reaktionen an der Injektionsstelle bis Woche 48 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	239 (84)	-	- - -
ATLAS	308	308	250 (81)	-	- - -

Quellen: Tabellen 3.05 in den jeweiligen Zusatzanalysen (Anhang 4-H und Anhang 4-I)

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

Reaktionen an der Injektionsstelle können nur im CAB + RPV Q1M Arm auftreten. Dort liegen die Raten der Patienten mit Ereignis in beiden Studien bei ca. 80 %. Diese unerwünschten Ereignisse und Reaktionen an der Injektionsstelle traten insgesamt zwar häufig auf. Sie waren jedoch zu > 95 % der Ereignisse maximal vom Schweregrad 2, in keinem einzigen Fall schwerwiegend und sie bildeten sich in ca. 94 % der Ereignisse innerhalb von 14 Tagen zurück. 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.

Es wird keine Meta-Analyse durchgeführt, da diese Ereignisse ausschließlich im Studienarm mit CAB + RPV Q1M auftreten können.

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 48 – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-188: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatotoxizität bis Woche 48 herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	CAB+RPV Q2M	CAB+RPV Q1M	CAR
1	ATLAS-2M	•	•	
2	FLAIR		•	•
	ATLAS		•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

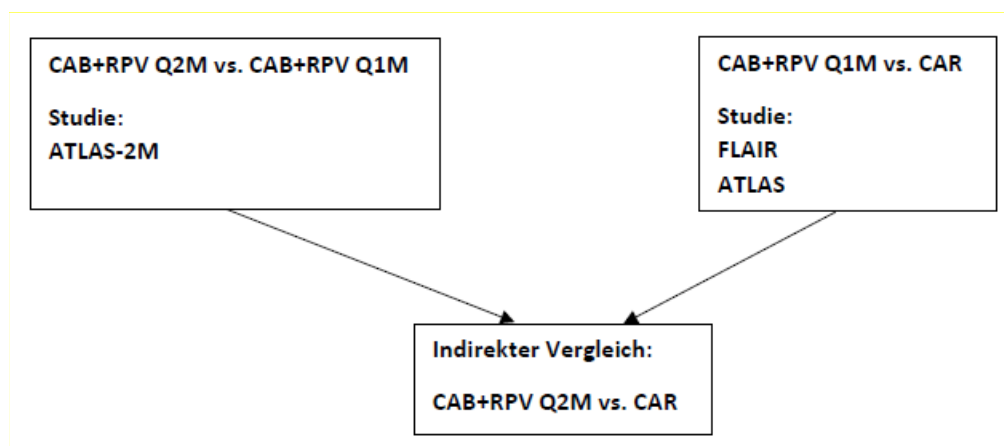


Abbildung 40: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatotoxizität bis Woche 48

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: Hepatotoxizität bis Woche 48

Studie	Operationalisierung
FLAIR	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse dieser Kategorie im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde. Eine Dokumentation der Definition der unerwünschten Ereignisse ist dem Appendix des Analyseplans für die <i>Integrated Summary of Safety and Efficacy</i> (33) zu entnehmen. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf der <i>Safety Population</i> . Detaillierte Analysen zu den Ereignissen nach Schweregrad (nicht schwer, schwer bzw. schwerwiegend) sind den Zusatzanalysen (Anhang 4-H) zu entnehmen.
ATLAS	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse dieser Kategorie im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde. Eine Dokumentation der Definition der unerwünschten Ereignisse ist dem Appendix des Analyseplans für die <i>Integrated Summary of Safety and Efficacy</i> (33) zu entnehmen. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf der <i>Safety Population</i> . Detaillierte Analysen zu den Ereignissen nach Schweregrad (nicht schwer, schwer bzw. schwerwiegend) sind den Zusatzanalysen (Anhang 4-I) 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: Hepatotoxizität bis Woche 48 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	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
ATLAS-2M	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studien FLAIR und ATLAS besitzen auf Studienebene jeweils 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 48 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: Hepatotoxizität bis Woche 48 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)	1 (<1)	3,00 [0,31; 28,67], p=0,340 3,02 [0,31; 29,22], p=0,340 0,71% [-0,67%; 2,09%], p=0,315
ATLAS	308	308	1 (<1)	0 (0)	NA NA 0,32% [-11,04%; 11,69%], p=0,955

Quellen: Tabellen 3.06 in den jeweiligen Zusatzanalysen (Anhang 4-H und Anhang 4-I)

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

Es traten sehr wenige Ereignisse der Hepatotoxizität auf. Pro Studie und 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.

Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten mit Ereignis wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

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 48 – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-192: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48 herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	CAB+RPV Q2M	CAB+RPV Q1M	CAR
1	ATLAS-2M	•	•	
2	FLAIR ATLAS		• •	• •

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

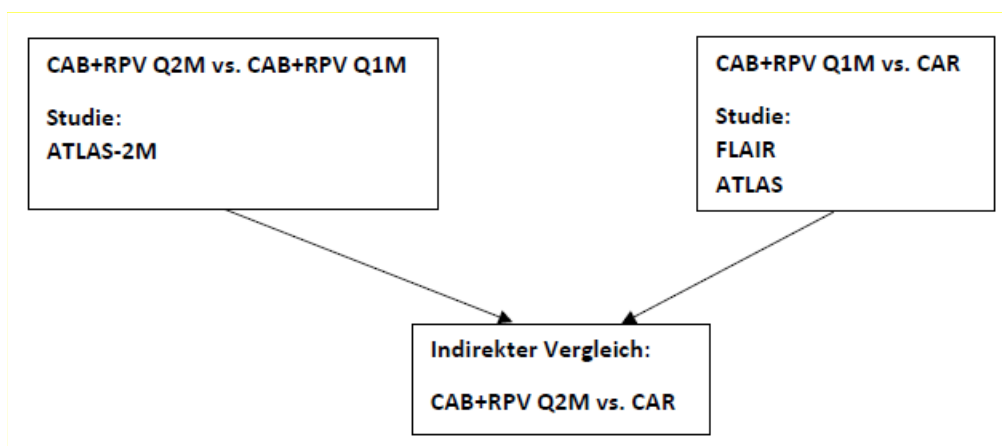


Abbildung 41: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48

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

Tabelle 4-193: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48

Studie	Operationalisierung
FLAIR	Anzahl der Patienten, für die im Rahmen der Studie bis Woche 48 eine Hypersensitivitätsreaktion gemeldet wurde, die laut Studienprotokoll zum Studienabbruch geführt hatte. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf der <i>Safety Population</i> . Detaillierte Analysen zu den Ereignissen nach Schweregrad (nicht schwer, schwer bzw. schwerwiegend) sind ggf. den Zusatzanalysen (Anhang 4-H) zu entnehmen.
ATLAS	Anzahl der Patienten, für die im Rahmen der Studie bis Woche 48 eine Hypersensitivitätsreaktion gemeldet wurde, die laut Studienprotokoll zum Studienabbruch geführt hatte. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf der <i>Safety Population</i> . Detaillierte Analysen zu den Ereignissen nach Schweregrad (nicht schwer, schwer bzw. schwerwiegend) sind ggf. den Zusatzanalysen (Anhang 4-I) 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 4-194: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48 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	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
ATLAS-2M	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studien FLAIR und ATLAS besitzen auf Studienebene jeweils 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 48 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 4-195: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48 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
ATLAS	308	308	0 (0)	0 (0)	NA NA NA

Quellen: Tabellen 3.07 in den jeweiligen Zusatzanalysen (Anhang 4-H und Anhang 4-I)

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

In keiner von beiden Studien traten 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.

Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten mit Ereignis wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

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.

4.3.2.1.3.17 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag bis Woche 48 – 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 4-196: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag bis Woche 48 herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	CAB+RPV Q2M	CAB+RPV Q1M	CAR
1	ATLAS-2M	•	•	
2	FLAIR ATLAS		• •	• •

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

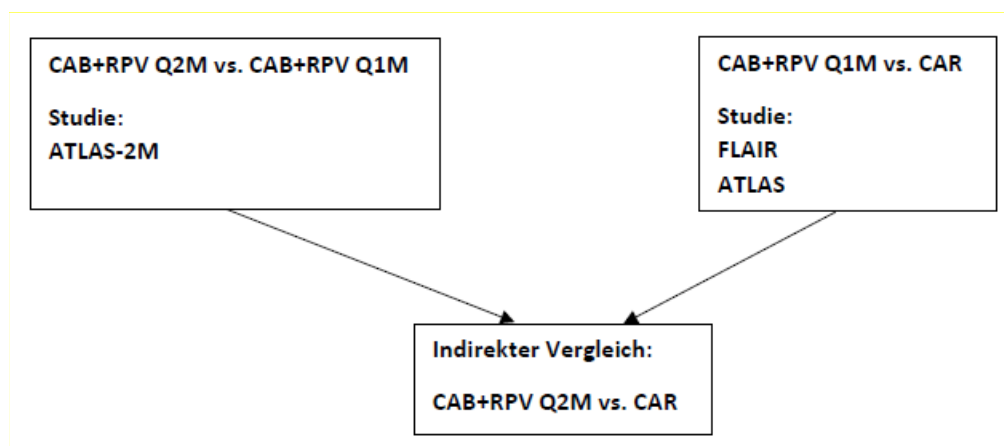


Abbildung 42: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag bis Woche 48

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

Tabelle 4-197: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Hautausschlag bis Woche 48

Studie	Operationalisierung
FLAIR	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse dieser Kategorie im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde. Eine Dokumentation der Definition der unerwünschten Ereignisse ist dem Appendix des Analyseplans für die <i>Integrated Summary of Safety and Efficacy</i> (33) zu entnehmen. Die dort getroffene Einschränkung auf Ereignisse von Grad 3 und 4 wurde hier nicht angewandt. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf der <i>Safety Population</i> . Detaillierte Analysen zu den Ereignissen nach Schweregrad (nicht schwer, schwer bzw. schwerwiegend) sind den Zusatzanalysen (Anhang 4-H) zu entnehmen.
ATLAS	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse dieser Kategorie im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde. Eine Dokumentation der Definition der unerwünschten Ereignisse ist dem Appendix des Analyseplans für die <i>Integrated Summary of Safety and Efficacy</i> (33) zu entnehmen. Die dort getroffene Einschränkung auf Ereignisse von Grad 3 und 4 wurde hier nicht angewandt. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf der <i>Safety Population</i> . Detaillierte Analysen zu den Ereignissen nach Schweregrad (nicht schwer, schwer bzw. schwerwiegend) sind den Zusatzanalysen (Anhang 4-I) 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 4-198: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag bis Woche 48 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	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
ATLAS-2M	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studien FLAIR und ATLAS besitzen auf Studienebene jeweils 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 48 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 4-199: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag bis Woche 48 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	12 (4)	10 (4)	1,20 [0,53; 2,73], p=0,664 1,21 [0,51; 2,84], p=0,664 0,71% [-2,48%; 3,89%], p=0,664
ATLAS	308	308	16 (5)	7 (2)	2,29 [0,95; 5,48], p=0,064 2,36 [0,96; 5,81], p=0,063 2,92% [-0,06%; 5,91%], p=0,055

Quellen: Tabellen 3.08 in den jeweiligen Zusatzanalysen (Anhang 4-H und Anhang 4-I)

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

In FLAIR sind die Raten mit jeweils 4 % in beiden Studienarmen vergleichbar. In ATLAS war die Rate im CAB + RPV Q1M Arm um drei Prozentpunkte höher. 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.

Die beiden eingeschlossenen Studien FLAIR und ATLAS eignen sich sehr gut für eine meta-analytische Zusammenfassung. Die beiden Studien sind bzgl. Studiendesign und Methodik sehr gut vergleichbar.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben, da keine Hinweise existieren, dass die Studienkollektive bzgl. ihrer Patientencharakteristika dem widersprechen würden. Das zu bewertende Arzneimittel sowie die Therapien der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden jeweils gemäß ihres bestimmungsgemäßen Gebrauchs verabreicht. Die Studienergebnisse können somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

Für den vorliegenden Endpunkt liegt lediglich geringe Heterogenität vor ($I^2 = 9,7\%$). Die Ergebnisse der Einzelstudien werden meta-analytisch anhand des Modells mit festen Effekten kombiniert und interpretiert. Die Schätzwerte des Modells mit zufälligen Effekten werden zusätzlich berichtet. Im Folgenden werden zunächst die meta-analytischen Effektschätzer tabellarisch präsentiert und anschließend grafisch mittels eines Forest-Plots dargestellt.

Tabelle 4-200: Ergebnisse der Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag bis Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche

	Relatives Risiko CAB+RPV Q1M vs. CAR [95% KI], p-Wert
Heterogenität: $I^2=9,7\%$, p-Wert der Q-Statistik: $p=0,293$	
Modell mit festen Effekten	1,62 [0,89 ; 2,96] p=0,113
Modell mit zufälligen Effekten	1,63 [0,87 ; 3,06] p=0,130
Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q1M = einmal monatlich, CAR = current antiretroviral regimen, KI= Konfidenzintervall	

Auch in der Meta-Analyse liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapiearmen vor.

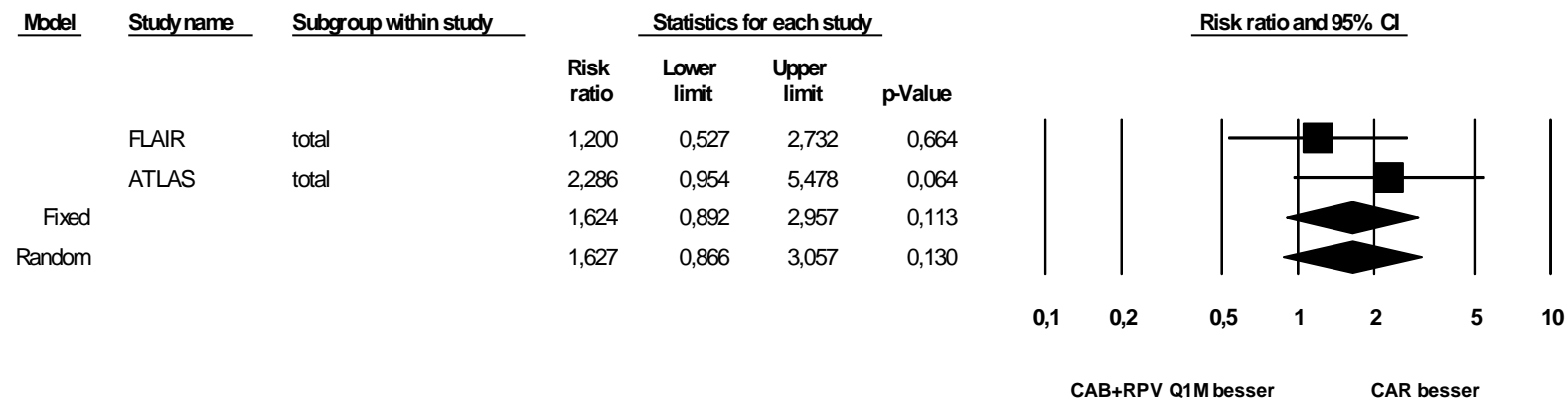


Abbildung 43: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag bis Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche; CAB+RPV Q1M vs. CAR

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: Hautausschlag bis Woche 48

	Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert
CAB+RPV Q2M vs. CAB+RPV Q1M^a	0,50 [0,22; 1,15] p=0,104
CAB+RPV Q1M vs. CAR^b	1,62 [0,89 ; 2,96] p=0,113
indirekter Vergleich: CAB+RPV Q2M vs. CAR	0,81 [0,29; 2,27] p=0,691
^a Ergebnis der Studie ATLAS-2M ^b Ergebnis der Meta-Analyse der Studien FLAIR und ATLAS Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q2M = einmal alle zwei Monate, Q1M = einmal monatlich, CAR = current antiretroviral regimen, KI = Konfidenzintervall	

Das Ergebnis des indirekten Vergleichs zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Therapien.

Die Heterogenität der Meta-Analyse für den Vergleich CAB + RPV Q1M vs. CAR ist gering und daher ist die Anwendung der Bucher-Methode 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 drei 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 48 – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-202: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Verlängerung bis Woche 48 herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	CAB+RPV Q2M	CAB+RPV Q1M	CAR
1	ATLAS-2M	•	•	
2	FLAIR ATLAS		• •	• •

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

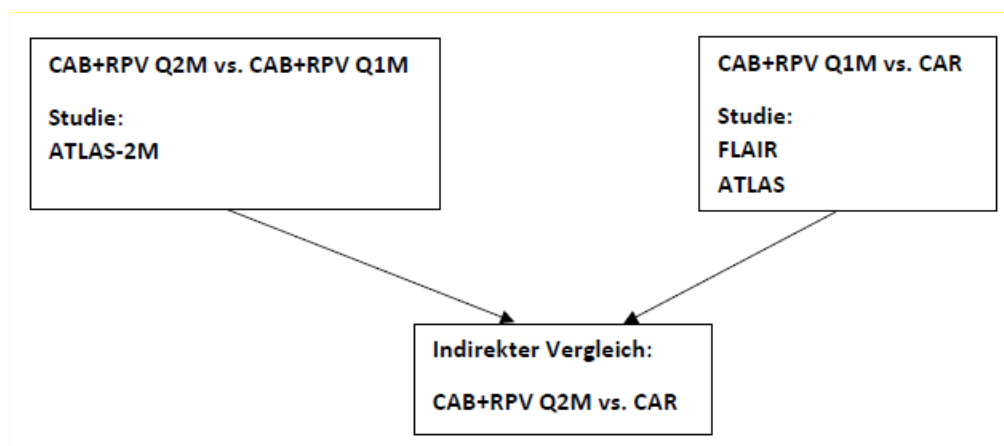


Abbildung 44: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Verlängerung bis Woche 48

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: QT-Verlängerung bis Woche 48

Studie	Operationalisierung
FLAIR	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse dieser Kategorie im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde. Eine Dokumentation der Definition der unerwünschten Ereignisse ist dem Appendix des Analyseplans für die <i>Integrated Summary of Safety and Efficacy</i> (33) zu entnehmen. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf der <i>Safety Population</i> . Detaillierte Analysen zu den Ereignissen nach Schweregrad (nicht schwer, schwer bzw. schwerwiegend) sind den Zusatzanalysen (Anhang 4-H) zu entnehmen.
ATLAS	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse dieser Kategorie im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde. Eine Dokumentation der Definition der unerwünschten Ereignisse ist dem Appendix des Analyseplans für die <i>Integrated Summary of Safety and Efficacy</i> (33) zu entnehmen. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf der <i>Safety Population</i> . Detaillierte Analysen zu den Ereignissen nach Schweregrad (nicht schwer, schwer bzw. schwerwiegend) sind den Zusatzanalysen (Anhang 4-I) 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: QT-Verlängerung bis Woche 48 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	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
ATLAS-2M	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studien FLAIR und ATLAS besitzen auf Studienebene jeweils 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 48 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: QT-Verlängerung bis Woche 48 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
ATLAS	308	308	3 (<1)	0 (0)	NA NA NA

Quellen: Tabellen 3.09 in den jeweiligen Zusatzanalysen (Anhang 4-H und Anhang 4-I)

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

Es traten sehr wenige Ereignisse der QT-Verlängerung auf. Pro Studie und 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.

Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten mit Ereignis wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

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.

4.3.2.1.3.19 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropsychiatrische Ereignisse bis Woche 48 – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-206: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropsychiatrische Ereignisse bis Woche 48 herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	CAB+RPV Q2M	CAB+RPV Q1M	CAR
1	ATLAS-2M	•	•	
2	FLAIR ATLAS		• •	• •

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

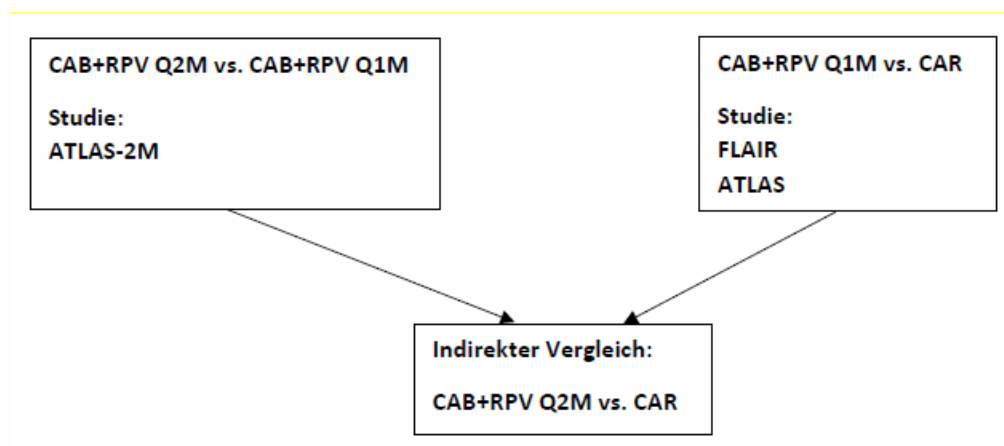


Abbildung 45: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropsychiatrische Ereignisse bis Woche 48

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: Neuropsychiatrische Ereignisse bis Woche 48

Studie	Operationalisierung
FLAIR	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse dieser Kategorie im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde. Eine Dokumentation der Definition der unerwünschten Ereignisse ist dem Appendix des Analyseplans für die <i>Integrated Summary of Safety and Efficacy</i> (33) 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 <i>Safety Population</i> . Detaillierte Analysen zu den Ereignissen nach Schweregrad (nicht schwer, schwer bzw. schwerwiegend) sind den Zusatzanalysen (Anhang 4-H) zu entnehmen.
ATLAS	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse dieser Kategorie im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde. Eine Dokumentation der Definition der unerwünschten Ereignisse ist dem Appendix des Analyseplans für die <i>Integrated Summary of Safety and Efficacy</i> (33) 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 <i>Safety Population</i> . Detaillierte Analysen zu den Ereignissen nach Schweregrad (nicht schwer, schwer bzw. schwerwiegend) sind den Zusatzanalysen (Anhang 4-I) 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: Neuropsychiatrische Ereignisse bis Woche 48 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	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
ATLAS-2M	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studien FLAIR und ATLAS besitzen auf Studienebene jeweils 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 48 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: Neuropsychiatrische Ereignisse bis Woche 48 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	38 (13)	25 (9)	1,52 [0,94; 2,45], p=0,085 1,60 [0,94; 2,73], p=0,084 4,59% [-0,57%; 9,76%], p=0,082
ATLAS	308	308	30 (10)	25 (8)	1,20 [0,72; 1,99], p=0,481 1,22 [0,70; 2,13], p=0,480 1,62% [-2,88%; 6,13%], p=0,480

Quellen: Tabellen 3.10 in den jeweiligen Zusatzanalysen (Anhang 4-H und Anhang 4-I)

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

In FLAIR war die Rate der Patienten mit neuropsychiatrischen Ereignissen im CAB + RPV Q1M Arm um vier Prozentpunkte höher als im Vergleichsarm. In ATLAS war die Rate im CAB + RPV Q1M Arm um zwei Prozentpunkte höher. Die beobachteten Unterschiede sind jeweils 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.

Die beiden eingeschlossenen Studien FLAIR und ATLAS eignen sich sehr gut für eine meta-analytische Zusammenfassung. Die beiden Studien sind bzgl. Studiendesign und Methodik sehr gut vergleichbar.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben, da keine Hinweise existieren, dass die Studienkollektive bzgl. ihrer Patientencharakteristika dem widersprechen würden. Das zu bewertende Arzneimittel sowie die Therapien der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden jeweils gemäß ihres bestimmungsgemäßen Gebrauchs verabreicht. Die Studienergebnisse können somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

Für den vorliegenden Endpunkt liegt keine Heterogenität vor ($I^2 = 0\%$). Die Ergebnisse der Einzelstudien werden meta-analytisch anhand des Modells mit festen Effekten kombiniert und interpretiert. Die Schätzwerte des Modells mit zufälligen Effekten werden zusätzlich berichtet. Im Folgenden werden zunächst die meta-analytischen Effektschätzer tabellarisch präsentiert und anschließend grafisch mittels eines Forest-Plots dargestellt.

Tabelle 4-210: Ergebnisse der Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropsychiatrische Ereignisse bis Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche

	Relatives Risiko CAB+RPV Q1M vs. CAR [95% KI], p-Wert
Heterogenität: $I^2=0\%$, p-Wert der Q-Statistik: p=0,506	
Modell mit festen Effekten	1,36 [0,96 ; 1,93] p=0,083
Modell mit zufälligen Effekten	1,36 [0,96 ; 1,93] p=0,083
Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q1M = einmal monatlich, CAR = current antiretroviral regimen, KI= Konfidenzintervall	

Auch in der Meta-Analyse liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

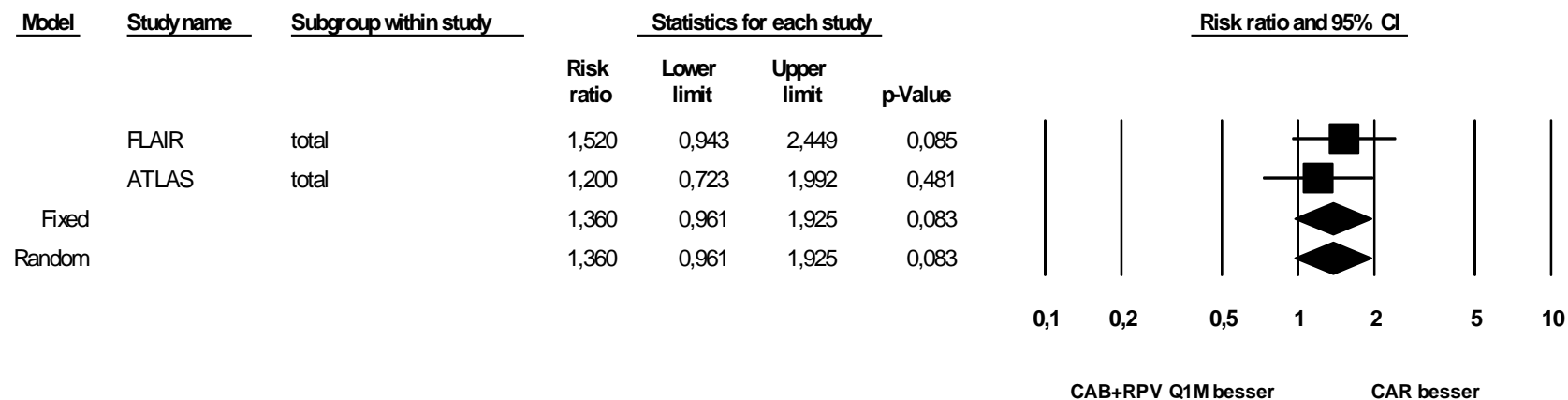


Abbildung 46: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropsychiatrische Ereignisse bis Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche; CAB+RPV Q1M vs. CAR

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 4-211: Ergebnis des indirekten Vergleichs für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropsychiatrische Ereignisse bis Woche 48

	Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert
CAB+RPV Q2M vs. CAB+RPV Q1M^a	0,71 [0,46; 1,09] p=0,117
CAB+RPV Q1M vs. CAR^b	1,36 [0,96 ; 1,93] p=0,083
indirekter Vergleich: CAB+RPV Q2M vs. CAR	0,97 [0,56; 1,68] p=0,905
^a Ergebnis der Studie ATLAS-2M ^b Ergebnis der Meta-Analyse der Studien FLAIR und ATLAS Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q2M = einmal alle zwei Monate, Q1M = einmal monatlich, CAR = current antiretroviral regimen, KI = Konfidenzintervall	

Das Ergebnis des indirekten Vergleichs zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Therapien.

Die Heterogenität der Meta-Analyse für den Vergleich CAB + RPV Q1M vs. CAR ist gering und daher ist die Anwendung der Bucher-Methode 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 drei 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 48 – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-212: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krämpfe bis Woche 48 herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	CAB+RPV Q2M	CAB+RPV Q1M	CAR
1	ATLAS-2M	•	•	
2	FLAIR ATLAS		• •	• •

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

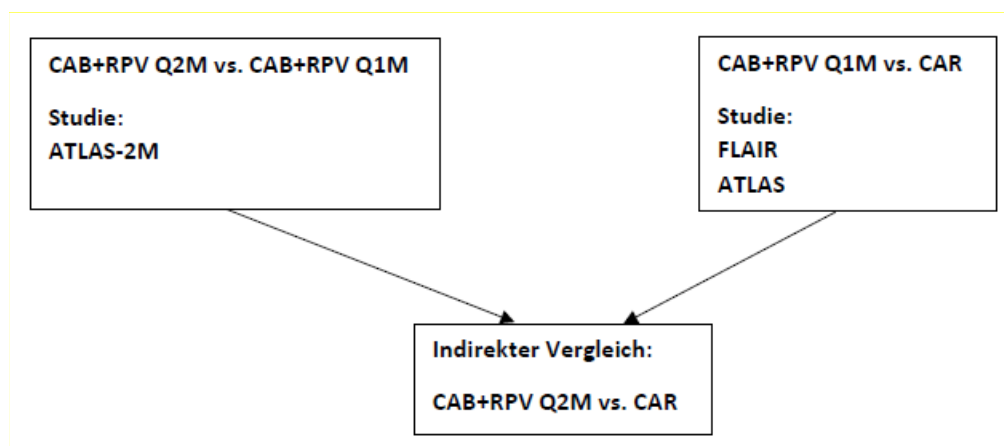


Abbildung 47: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krämpfe bis Woche 48

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

Tabelle 4-213: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Krämpfe bis Woche 48

Studie	Operationalisierung
FLAIR	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse dieser Kategorie im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde. Eine Dokumentation der Definition der unerwünschten Ereignisse ist dem Appendix des Analyseplans für die <i>Integrated Summary of Safety and Efficacy</i> (33) zu entnehmen. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf der <i>Safety Population</i> . Detaillierte Analysen zu den Ereignissen nach Schweregrad (nicht schwer, schwer bzw. schwerwiegend) sind den Zusatzanalysen (Anhang 4-H) zu entnehmen.
ATLAS	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse dieser Kategorie im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde. Eine Dokumentation der Definition der unerwünschten Ereignisse ist dem Appendix des Analyseplans für die <i>Integrated Summary of Safety and Efficacy</i> (33) zu entnehmen. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf der <i>Safety Population</i> . Detaillierte Analysen zu den Ereignissen nach Schweregrad (nicht schwer, schwer bzw. schwerwiegend) sind den Zusatzanalysen (Anhang 4-I) 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 4-214: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krämpfe bis Woche 48 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	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
ATLAS-2M	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studien FLAIR und ATLAS besitzen auf Studienebene jeweils 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 48 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 4-215: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krämpfe bis Woche 48 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
ATLAS	308	308	3 (<1)	2 (<1)	1,50 [0,25; 8,91], p=0,656 1,50 [0,25; 9,07], p=0,656 0,32% [-1,09%; 1,74%], p=0,653
Quellen: Tabellen 3.11 in den jeweiligen Zusatzanalysen (Anhang 4-H und Anhang 4-I)					
Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q1M = einmal monatlich, CAR = current antiretroviral regimen, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz, NA = nicht auswertbar					

Es traten sehr wenige Krämpfe auf. Pro Studie und 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.

Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten mit Ereignis in allen eingeschlossenen Studien wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

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 48 – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-216: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gewichtszunahme bis Woche 48 herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	CAB+RPV Q2M	CAB+RPV Q1M	CAR
1	ATLAS-2M	•	•	
2	FLAIR ATLAS		• •	• •

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

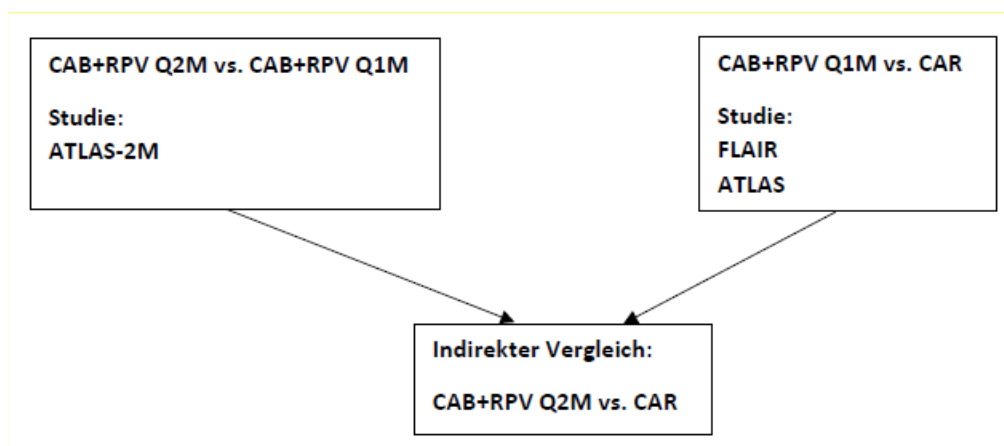


Abbildung 48: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gewichtszunahme bis Woche 48

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

Tabelle 4-217: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Gewichtszunahme bis Woche 48

Studie	Operationalisierung
FLAIR	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse dieser Kategorie im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde. Eine Dokumentation der Definition der unerwünschten Ereignisse ist dem Appendix des Analyseplans für die <i>Integrated Summary of Safety and Efficacy</i> (33) zu entnehmen. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf der <i>Safety Population</i> . Detaillierte Analysen zu den Ereignissen nach Schweregrad (nicht schwer, schwer bzw. schwerwiegend) sind den Zusatzanalysen (Anhang 4-H) zu entnehmen.
ATLAS	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse dieser Kategorie im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde. Eine Dokumentation der Definition der unerwünschten Ereignisse ist dem Appendix des Analyseplans für die <i>Integrated Summary of Safety and Efficacy</i> (33) zu entnehmen. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf der <i>Safety Population</i> . Detaillierte Analysen zu den Ereignissen nach Schweregrad (nicht schwer, schwer bzw. schwerwiegend) sind den Zusatzanalysen (Anhang 4-I) 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 4-218: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gewichtszunahme bis Woche 48 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	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
ATLAS-2M	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studien FLAIR und ATLAS besitzen auf Studienebene jeweils 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 48 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 4-219: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gewichtszunahme bis Woche 48 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 0,35% [-11,85%; 11,85%], p=0,952
ATLAS	308	308	1 (<1)	0 (0)	NA NA 0,32% [-11,04%; 11,69%], p=0,955

Quellen: Tabellen 3.12 in den jeweiligen Zusatzanalysen (Anhang 4-H und Anhang 4-I)

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

Es traten sehr wenige Ereignisse bzgl. einer Gewichtszunahme auf. Pro Studie und 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.

Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten mit Ereignis wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

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.

4.3.2.1.3.22 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Rhabdomyolyse bis Woche 48 – 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 4-220: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Rhabdomyolyse bis Woche 48 herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	CAB+RPV Q2M	CAB+RPV Q1M	CAR
1	ATLAS-2M	•	•	
2	FLAIR ATLAS		• •	• •

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

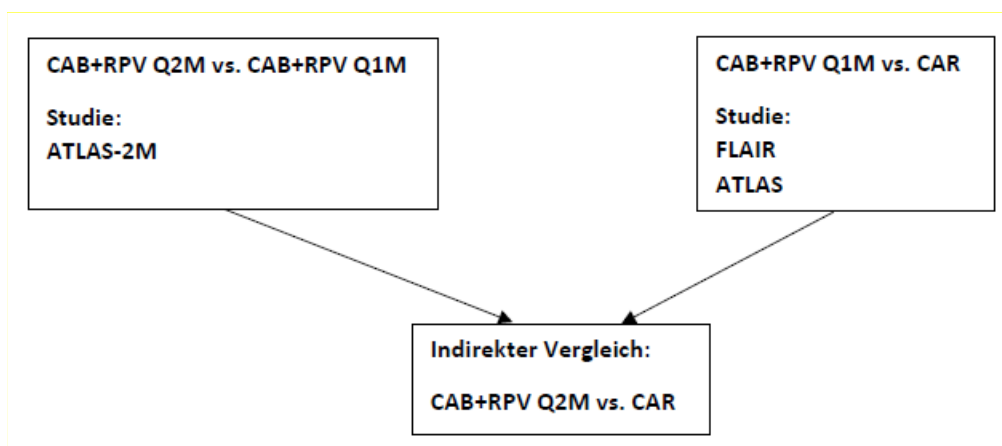


Abbildung 49: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Rhabdomyolyse bis Woche 48

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

Tabelle 4-221: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Rhabdomyolyse bis Woche 48

Studie	Operationalisierung
FLAIR	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis mit dem MedDRA Preferred Term „Rhabdomyolysis“ im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde. Eine Dokumentation der Definition der unerwünschten Ereignisse ist dem Appendix des Analyseplans für die <i>Integrated Summary of Safety and Efficacy</i> (33) zu entnehmen. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf der <i>Safety Population</i> . Detaillierte Analysen zu den Ereignissen nach Schweregrad (nicht schwer, schwer bzw. schwerwiegend) sind ggf. den Zusatzanalysen (Anhang 4-H) zu entnehmen.
ATLAS	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis mit dem MedDRA Preferred Term „Rhabdomyolysis“ im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde. Eine Dokumentation der Definition der unerwünschten Ereignisse ist dem Appendix des Analyseplans für die <i>Integrated Summary of Safety and Efficacy</i> (33) zu entnehmen. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf der <i>Safety Population</i> . Detaillierte Analysen zu den Ereignissen nach Schweregrad (nicht schwer, schwer bzw. schwerwiegend) sind ggf. den Zusatzanalysen (Anhang 4-I) 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 4-222: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Rhabdomyolyse bis Woche 48 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	niedrig	nein	Ja	ja	ja	hoch
ATLAS-2M	niedrig	nein	Ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studien FLAIR und ATLAS besitzen auf Studienebene jeweils 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 48 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 4-223: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Rhabdomyolyse bis Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Anzahl Patienten mit Ereignis, N (%)		RR [95%-KI], p-Wert
	CAB+RPV Q1M	CAR	CAB+RPV Q1M	CAR	OR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
					CAB+RPV Q1M vs. CAR
FLAIR	283	283	0 (0)	0 (0)	NA NA NA
ATLAS	308	308	0 (0)	0 (0)	NA NA NA

Quellen: Tabellen 3.13 in den jeweiligen Zusatzanalysen (Anhang 4-H und Anhang 4-I)

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

In keiner von beiden Studien traten Rhabdomyolysen 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.

Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten mit Ereignis wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

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 48 – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Tabelle 4-224: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Pankreatitis bis Woche 48 herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	CAB+RPV Q2M	CAB+RPV Q1M	CAR
1	ATLAS-2M	•	•	
2	FLAIR ATLAS		• •	• •

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

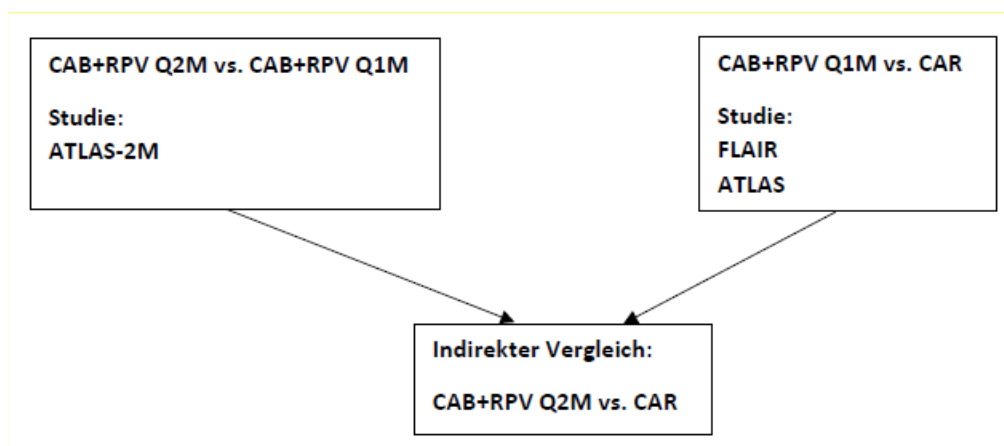


Abbildung 50: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Pankreatitis bis Woche 48

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

Tabelle 4-225: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Pankreatitis bis Woche 48

Studie	Operationalisierung
FLAIR	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse dieser Kategorie im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde. Eine Dokumentation der Definition der unerwünschten Ereignisse ist dem Appendix des Analyseplans für die <i>Integrated Summary of Safety and Efficacy</i> (33) zu entnehmen. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf der <i>Safety Population</i> . Detaillierte Analysen zu den Ereignissen nach Schweregrad (nicht schwer, schwer bzw. schwerwiegend) sind den Zusatzanalysen (Anhang 4-H) zu entnehmen.
ATLAS	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse dieser Kategorie im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde. Eine Dokumentation der Definition der unerwünschten Ereignisse ist dem Appendix des Analyseplans für die <i>Integrated Summary of Safety and Efficacy</i> (33) zu entnehmen. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf der <i>Safety Population</i> . Detaillierte Analysen zu den Ereignissen nach Schweregrad (nicht schwer, schwer bzw. schwerwiegend) sind den Zusatzanalysen (Anhang 4-I) 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 4-226: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Pankreatitis bis Woche 48 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	niedrig	nein	Ja	ja	ja	hoch
ATLAS-2M	niedrig	nein	Ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studien FLAIR und ATLAS besitzen auf Studienebene jeweils 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 48 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 4-227: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Pankreatitis bis Woche 48 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 0,35% [-11,14%; 11,85%], p=0,952
ATLAS	308	308	2 (<1)	0 (0)	NA NA NA

Quellen: Tabellen 3.14 in den jeweiligen Zusatzanalysen (Anhang 4-H und Anhang 4-I)

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

Es traten sehr wenige Ereignisse bzgl. Pankreatitis auf. Pro Studie und 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.

Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten mit Ereignis wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

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 48 – 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 4-228: 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 48 herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	CAB+RPV Q2M	CAB+RPV Q1M	CAR
1	ATLAS-2M	•	•	
2	FLAIR		•	•
	ATLAS		•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

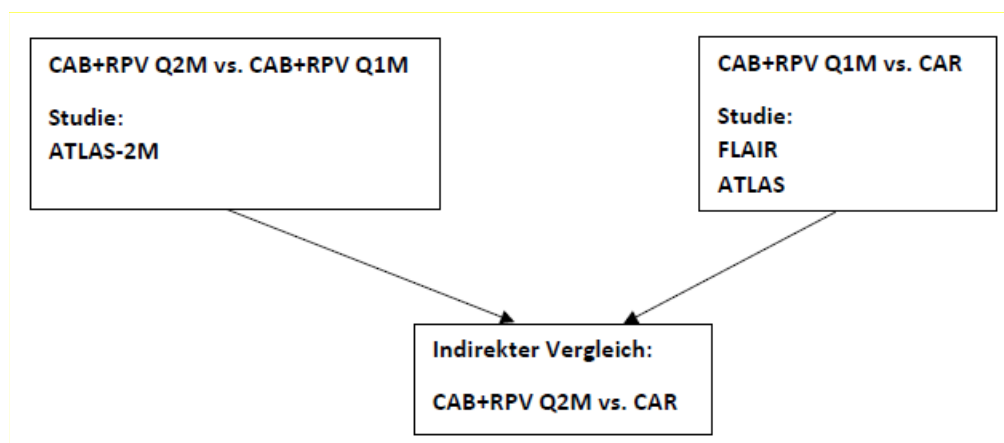


Abbildung 51: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ereignisse, die den Kreatinin-Spiegel beeinflussen bis Woche 48

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

Tabelle 4-229: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Ereignisse, die den Kreatinin-Spiegel beeinflussen bis Woche 48

Studie	Operationalisierung
FLAIR	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse dieser Kategorie im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde. Eine Dokumentation der Definition der unerwünschten Ereignisse ist dem Appendix des Analyseplans für die <i>Integrated Summary of Safety and Efficacy</i> (33) zu entnehmen. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf der <i>Safety Population</i> . Detaillierte Analysen zu den Ereignissen nach Schweregrad (nicht schwer, schwer bzw. schwerwiegend) sind den Zusatzanalysen (Anhang 4-H) zu entnehmen.
ATLAS	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse dieser Kategorie im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde. Eine Dokumentation der Definition der unerwünschten Ereignisse ist dem Appendix des Analyseplans für die <i>Integrated Summary of Safety and Efficacy</i> (33) zu entnehmen. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf der <i>Safety Population</i> . Detaillierte Analysen zu den Ereignissen nach Schweregrad (nicht schwer, schwer bzw. schwerwiegend) sind den Zusatzanalysen (Anhang 4-I) 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 4-230: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ereignisse, die den Kreatinin-Spiegel beeinflussen bis Woche 48 in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verbindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FLAIR	niedrig	nein	Ja	ja	ja	hoch
ATLAS	niedrig	nein	Ja	ja	ja	hoch
ATLAS-2M	niedrig	nein	Ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studien FLAIR und ATLAS besitzen auf Studienebene jeweils 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 48 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 4-231: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ereignisse, die den Kreatinin-Spiegel beeinflussen bis Woche 48 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
ATLAS	308	308	2 (<1)	1 (<1)	2,00 [0,18; 21,94], p=0,571 2,01 [0,18; 22,24], p=0,570 0,32% [-0,77%; 1,42%], p=0,563

Quellen: Tabellen 3.15 in den jeweiligen Zusatzanalysen (Anhang 4-H und Anhang 4-I)

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

Es traten sehr wenige Ereignisse auf, die den Kreatinin-Spiegel beeinflussen. Pro Studie und 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.

Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten mit Ereignis wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

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 48 – 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 4-232: 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 48 herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	CAB+RPV Q2M	CAB+RPV Q1M	CAR
1	ATLAS-2M	•	•	
2	FLAIR		•	•
	ATLAS		•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

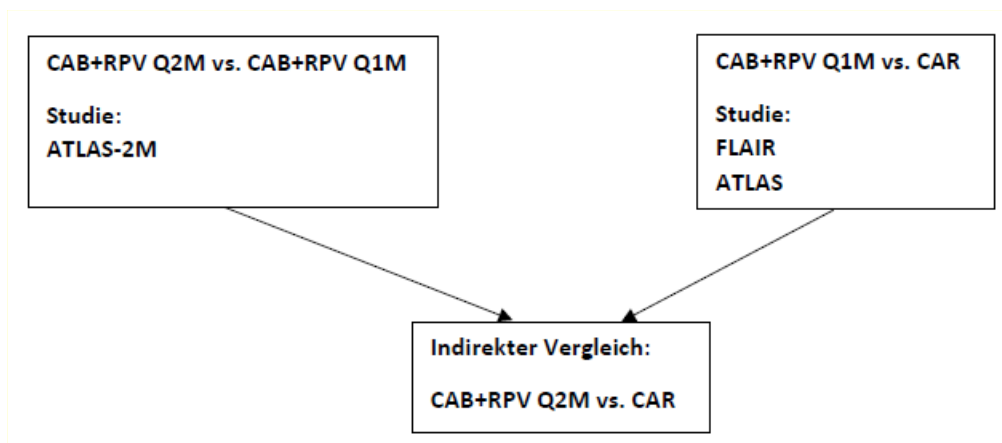


Abbildung 52: Netzwerkstruktur für den indirekten Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ereignisse bzgl. der Sicherheit bei Schwangerschaft bis Woche 48

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

Tabelle 4-233: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse: Ereignisse bzgl. der Sicherheit bei Schwangerschaft bis Woche 48

Studie	Operationalisierung
FLAIR	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse dieser Kategorie im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde. Eine Dokumentation der Definition der unerwünschten Ereignisse ist dem Appendix des Analyseplans für die <i>Integrated Summary of Safety and Efficacy</i> (33) zu entnehmen. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf der <i>Safety Population</i> . Detaillierte Analysen zu den Ereignissen nach Schweregrad (nicht schwer, schwer bzw. schwerwiegend) sind den Zusatzanalysen (Anhang 4-H) zu entnehmen.
ATLAS	Anzahl der Patienten, für die mindestens ein unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse dieser Kategorie im Rahmen der Studie bis Woche 48 gemeldet wurde. Eine Dokumentation der Definition der unerwünschten Ereignisse ist dem Appendix des Analyseplans für die <i>Integrated Summary of Safety and Efficacy</i> (33) zu entnehmen. Die Analysen bzw. Darstellungen beruhen auf der <i>Safety Population</i> . Detaillierte Analysen zu den Ereignissen nach Schweregrad (nicht schwer, schwer bzw. schwerwiegend) sind den Zusatzanalysen (Anhang 4-I) 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 4-234: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ereignisse bzgl. der Sicherheit bei Schwangerschaft bis Woche 48 in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verbindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FLAIR	niedrig	nein	Ja	ja	ja	hoch
ATLAS	niedrig	nein	Ja	ja	ja	hoch
ATLAS-2M	niedrig	nein	Ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studien FLAIR und ATLAS besitzen auf Studienebene jeweils 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 48 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 4-235: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ereignisse bzgl. der Sicherheit bei Schwangerschaft bis Woche 48 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
ATLAS	308	308	1 (<1)	1 (<1)	1,00 [0,06; 15,92], p>0,999 1,00 [0,06; 16,06], p>0,999 0,00% [-0,90%; 0,90%], p>0,999

Quellen: Tabellen 3.16 in den jeweiligen Zusatzanalysen (Anhang 4-H und Anhang 4-I)

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

Es traten sehr wenige Ereignisse bzgl. der Sicherheit bei Schwangerschaft auf. Pro Studie und 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.

Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten mit Ereignis wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

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 beiden Studien FLAIR und ATLAS berichtet, sowie die Ergebnisse des indirekten Vergleichs CAB+RPV Q2M vs. CAB+RPV Q1M auf Subgruppenebene dargestellt.

Folgende Subgruppen wurden für die Studien FLAIR und ATLAS analysiert:

- Alter (< 35 Jahre / 35 bis < 50 Jahre / \geq 50 Jahre)
- Geschlecht bei Geburt (männlich / weiblich)
- Ethnizität (weiß / nicht weiß)
- Region (Nordamerika / Europa / Sonstige)
- Baseline Viruslast (< 100.000 / \geq 100.000 Kopien/ml) [nur FLAIR]
- Baseline Third Agent (PI / INI / NNRTI) [nur ATLAS]

Diese Subgruppen waren für die beiden Endpunkte der Viruslast (< 50 bzw. \geq 50 Kopien/ml) *a priori* im statistischen Analyseplan festgelegt. Die Trennpunkte des quantitativen Merkmals „Alter“ wurden *a priori* im statistischen Analyseplan definiert. Die beiden Faktoren „Baseline Viruslast“ (FLAIR) und „Baseline Third Agent“ (ATLAS) waren jeweils stratifizierende Faktoren 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 und deren meta-analytische Schätzer werden in diesem Abschnitt dargestellt, falls für die studienübergreifende (d.h. in der Meta-Analyse der beiden Studien statistisch getestete) 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 Studien FLAIR und ATLAS (20, 21) bzw. in den entsprechenden Anhängen zu diesem Modul 4A enthalten (Anhang 4-H und Anhang 4-I).

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 4-236 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	Ethnizität	Region	Baseline Viruslast	Baseline Third Agent
Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48						
FLAIR	•	•	•	•	•	n.d.
ATLAS	•	•	•	•	n.d.	•
Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 48						
FLAIR	•	•	•	•	•	n.d.
ATLAS	•	•	•	•	n.d.	n.d.
Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 48						
FLAIR	○	○	○	○	○	n.d.
ATLAS	○	○	○	○	n.d.	○
Veränderung des SF-12 gegenüber Baseline zu Woche 48						
FLAIR	○	○	○	○	○	n.d.
ATLAS	○	○	○	○	n.d.	○
Veränderung des HAT-QoL gegenüber Baseline zu Woche 48						
FLAIR	○	○	○	○	○	n.d.
ATLAS	○	○	○	○	n.d.	○
Veränderung des HIVTSQ-Score gegenüber Baseline zu Woche 48						
FLAIR	○	○	○	○	○	n.d.
ATLAS	○	○	○	○	n.d.	○
Mortalität bis Woche 48						
FLAIR	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
ATLAS	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48						
FLAIR	○	○	○	○	○	n.d.
ATLAS	○	○	○	○	n.d.	○
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 48						
FLAIR	○	○	○	○	○	n.d.
ATLAS	○	○	○	○	n.d.	○
Unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 48						
FLAIR	○	○	○	○	○	n.d.
ATLAS	○	○	○	○	n.d.	○
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 48						
FLAIR	○	○	○	○	○	n.d.
ATLAS	○	○	○	○	n.d.	○
Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Therapieabbruch geführt hatten						
FLAIR	○	○	○	○	○	n.d.

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

ATLAS	○	○	○	○	n.d.	○
Inzidenz von CDC Klasse 3 Ereignissen bis Woche 48						
FLAIR	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
ATLAS	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Injektionsstelle bis Woche 48						
FLAIR	○	○	○	○	○	n.d.
ATLAS	○	○	○	○	n.d.	○
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatotoxizität bis Woche 48						
FLAIR	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
ATLAS	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48						
FLAIR	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
ATLAS	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag bis Woche 48						
FLAIR	○	○	○	○	○	n.d.
ATLAS	○	○	○	○	n.d.	○
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Verlängerung bis Woche 48						
FLAIR	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
ATLAS	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropsychiatrische Ereignisse bis Woche 48						
FLAIR	○	○	○	○	○	n.d.
ATLAS	○	○	○	○	n.d.	○
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krämpfe bis Woche 48						
FLAIR	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
ATLAS	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gewichtszunahme bis Woche 48						
FLAIR	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
ATLAS	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Rhabdomyolyse bis Woche 48						
FLAIR	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
ATLAS	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Pankreatitis bis Woche 48						
FLAIR	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
ATLAS	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ereignisse, die den Kreatinin-Spiegel beeinflussen, bis Woche 48						
FLAIR	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

ATLAS	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ereignisse bzgl. der Sicherheit bei Schwangerschaft bis Woche 48						
FLAIR	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
ATLAS	n.d.	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 4-92 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 4-237: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	Ethnizität	Region	Baseline Viruslast	Baseline Third Agent
Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48						
FLAIR	p=0,176	p=0,292	p<0,001	p=0,640	p=0,196	-
ATLAS	p=0,738	p=0,574	p=0,936	NA	-	p=0,881
Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 48^a						
FLAIR	-	p=0,147	p=0,124	p=0,985	-	-
ATLAS	-	p=0,124	p=0,786	p=0,081	-	-
Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 48						
FLAIR	p=0,468	p=0,625	p=0,296	p=0,005	p=0,432	-
ATLAS	p=0,149	p=0,925	p=0,324	p=0,025	-	p=0,767
Veränderung des SF-12 gegenüber Baseline zu Woche 48: Mental Component Score						
FLAIR	p=0,890	p=0,930	p=0,662	p=0,929	p=0,957	-
ATLAS	p=0,374	p=0,143	p=0,075	p=0,732	-	p=0,258
Veränderung des SF-12 gegenüber Baseline zu Woche 48: Physical Component Score						
FLAIR	p=0,038	p=0,380	p=0,026	p=0,130	p=0,276	-
ATLAS	p=0,140	p=0,301	p=0,683	p=0,372	-	p=0,032
Veränderung des HAT-QoL gegenüber Baseline zu Woche 48: Life Satisfaction Total Score						
FLAIR	p=0,984	p=0,772	p=0,335	p=0,034	p=0,201	-
ATLAS	p=0,147	p=0,180	p=0,203	p=0,908	-	p=0,745
Veränderung des HAT-QoL gegenüber Baseline zu Woche 48: HIV Medication Total Score						
FLAIR	p=0,026	p=0,394	p=0,070	p=0,508	p=0,864	-
ATLAS	p=0,150	p=0,500	p=0,431	p=0,189	-	p=0,364
Veränderung des HAT-QoL gegenüber Baseline zu Woche 48: Disclosure Worries Total Score						
FLAIR	p=0,724	p=0,732	p=0,458	p=0,430	p=0,544	-
ATLAS	p=0,654	p=0,292	p=0,184	p=0,144	-	p=0,288
Veränderung des HIVTSQ-Score gegenüber Baseline zu Woche 48						
FLAIR	p=0,017	p=0,360	p=0,139	p=0,729	p=0,209	-
ATLAS	p=0,023	p=0,008	p=0,716	p=0,209	-	p=0,006
Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48						
FLAIR	NA	p=0,721	p=0,095	p=0,183	p=0,517	-
ATLAS	p=0,499	p=0,922	p=0,709	p=0,571	-	p=0,448
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 48^b						
FLAIR	-	-	-	-	-	-
ATLAS	-	-	-	-	-	-
Unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 48						
FLAIR	p=0,841	p=0,475	p=0,867	p=0,639	p=0,418	-

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

ATLAS	p=0,280	p=0,658	p=0,088	p=0,076	-	p=0,944
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 48						
FLAIR	p=0,466	p=0,124	p=0,511	p=0,170	p=0,611	-
ATLAS	p=0,430	p=0,926	p=0,020	p=0,117	-	p=0,575
Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Therapieabbruch geführt hatten						
FLAIR	p=0,490	p=0,540	p=0,186	NA	p=0,565	-
ATLAS	p=0,501	p=0,158	p=0,313	p=0,036	-	p=0,081
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Injektionsstelle bis Woche 48^c						
FLAIR	-	-	-	-	-	-
ATLAS	-	-	-	-	-	-
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag bis Woche 48						
FLAIR	p=0,049	p=0,021	p=0,654	p=0,915	p=0,440	-
ATLAS	p=0,840	p=0,420	p=0,086	p=0,782	-	p=0,963
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropsychiatrische Ereignisse bis Woche 48						
FLAIR	p=0,693	p=0,452	p=0,632	p=0,656	p=0,888	-
ATLAS	p=0,999	p=0,548	p=0,373	p=0,180	-	p=0,122
Quelle: Zusatzanalysen (20, 21) sowie Anhang 4-H und Anhang 4-I						
^a Interaktionstest ist für diesen Endpunkt nur für diejenigen Subgruppenfaktoren angegeben, für die mind. 10 Patienten mit Ereignis in mind. einer Subgruppe (gepoolt über beide Studien) vorliegen.						
^b Interaktionstests auf SOC- und PT-Ebene siehe Tabelle 4-258 bzw. in den jeweiligen Zusatzanalysen in den Tabellen 3.17.						
^c Da eine Erfassung dieser Ereignisse jeweils lediglich in einem Studienarm sinnvoll ist, werden für diesen Endpunkt keine Interaktionstests gerechnet.						
Abkürzungen: NA= nicht berechenbar						

4.3.2.1.3.26.1 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48 – indirekte Vergleiche aus RCT

Für den Faktor Ethnizität liegt für FLAIR ein Beleg für Effektmodifikation vor ($p < 0,001$). Die entsprechenden Subgruppenergebnisse sind in nachfolgender Tabelle dargestellt.

Tabelle 4-238: Subgruppenergebnisse für Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48 – 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	201	199 (92)	192 (96)	0,97 [0,92; 1,02], p=0,210 0,55 [0,24; 1,26], p=0,158 -3,24% [-7,83%; 1,34%], p=0,166
nicht-weiß					
FLAIR	67	80	66 (99)	70 (88)	1,11 [0,85; 1,43], p=0,449 9,27 [1,15; 74,76], p=0,037 10,49% [2,54%; 18,45%], p=0,010
Quellen: Tabellen 2.02 in den Zusatzanalysen (21)					
Effektschätzer adjustiert für Geschlecht und Viruslast Beginn der Induktionsphase (Woche -20; ≤ 100.000 vs. > 100.000 Kopien/ml).					
Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q1M = einmal monatlich, CAR = current antiretroviral regimen, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz					

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-239: p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48 – aus RCT für indirekte Vergleiche

Subgruppenfaktor	Interaktions-p-Wert der Meta-Analyse von FLAIR und ATLAS
Alter	p=0,751
Geschlecht	p=0,745
Ethnizität	p=0,923
Region	p=0,701

Quelle: eigene Berechnungen

Es liegen keine Belege auf Effektmodifikation in der meta-analytischen Betrachtung der Subgruppen vor. Daher werden keine Ergebnisse hierfür dargestellt.

Folgende Tabelle gibt schließlich einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für den indirekten Vergleich für die untersuchten Subgruppenfaktoren.

Tabelle 4-240: p-Werte der Interaktionstests des indirekten Vergleichs für Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48 – aus RCT für indirekte Vergleiche

Subgruppenfaktor	Interaktions-p-Wert des indirekten Vergleichs ^a
Alter	p=0,969
Geschlecht	p=0,916
Ethnizität	p=0,694
Region	p=0,628

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 48 – indirekte Vergleiche aus RCT

Für keine der beiden Studien liegen auf Einzelstudienebene Belege für Effektmodifikation vor. Es werden daher keine Subgruppenergebnisse für die Einzelstudien dargestellt.

Für die Subgruppenfaktoren Geschlecht, Ethnizität und Region liegen jeweils mind. zehn Ereignisse in mind. einer Subgruppe (gepoolt über beide Studien) vor. Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die meta-analytischen Interaktions-p-Werte für diesen Endpunkt für die entsprechenden Subgruppenfaktoren.

Tabelle 4-241: p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 48 – aus RCT für indirekte Vergleiche

Subgruppenfaktor	Interaktions-p-Wert der Meta-Analyse von FLAIR und ATLAS
Alter	-
Geschlecht	p=0,231
Ethnizität	p=0,665
Region	p=0,601

Quelle: eigene Berechnungen

Es liegen keine Belege auf Effektmodifikation in der meta-analytischen Betrachtung der Subgruppen vor. Daher werden keine Ergebnisse hierfür dargestellt.

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 48 – indirekte Vergleiche aus RCT

Für den Faktor Region liegt für FLAIR und ATLAS jeweils ein Beleg für Effektmodifikation vor ($p=0,005$ bzw. $p=0,025$). Die entsprechenden Subgruppenergebnisse sind in nachfolgender Tabelle dargestellt.

Tabelle 4-242: Subgruppenergebnisse für Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 48 – Studien FLAIR und ATLAS; Subgruppe: Region – aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse: MMRM	
	Baseline		Woche 48		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 48 Mittelwert ± SD [/ mm^3]	Mittlere Änderung zu Woche 48 Differenz ^a [95%-KI] [/ mm^3] p-Wert	Mittlere Änderung zu Woche 48 Hedges' g Differenz ^a [95%-KI] p-Wert
	N	Mittelwert ± SD [/ mm^3]	N	Mittelwert ± SD [/ mm^3]			
Nordamerika							
FLAIR							
CAB+RPV Q1M	47	686,3±234,5	40	753,7±311,1	88,5±203,1	37,08	0,09
ABC/DTG/3TC	62	614,1±314,1	57	672,2±296,1	55,1±208,4	[-36,97; 111,13]	[-0,32; 0,49]
						p=0,326	p=0,675
ATLAS							
CAB+RPV Q1M	93	742,7±316,8	85	702,0±274,8	-25,6±128,7	-54,79	-0,19
individuelle ART	107	731,1±309,5	98	762,0±328,1	23,7±151,1	[-103,53; -6,05]	[-0,48; 0,11]
						p=0,028	p=0,211
Europa							
FLAIR							
CAB+RPV Q1M	213	673,5±280,9	185	709,1±281,8	36,1±200,4	-48,55	-0,22
ABC/DTG/3TC	192	660,1±239,4	179	755,2±265,3	87,9±193,43	[-86,39; -10,72]	[-0,43; -0,01]
						p=0,012	p=0,037
ATLAS							
CAB+RPV Q1M	145	647,2±215,9	119	681,9±254,4	35,0±182,7	4,03	0,02
individuelle ART	146	679,8±282,4	139	711,0±289,0	25,3±158,8	[-36,75; 44,82]	[-0,23; 0,26]
						p=0,846	p=0,897
Sonstige							
FLAIR							
CAB+RPV Q1M	23	559,9±246,7	21	554,8±228,6	-15,7±92,5	-99,00	-0,16
ABC/DTG/3TC	29	617,7±191,4	27	696,6±254,3	78,7±173,1	[-204,14; 6,14]	[-0,73; 0,41]
						p=0,065	p=0,577
ATLAS							
CAB+RPV Q1M	70	658,1±234,4	59	668,0±265,7	10,5±197,3	-19,56	0,05
individuelle ART	55	652,8±258,6	53	647,8±212,9	-3,8±219,4	[-42,58; 81,69]	[-0,32; 0,42]
						p=0,537	p=0,784
Quelle: Tabellen 2.03 und 2.05 in den jeweiligen Zusatzanalysen (20, 21)							
^a Differenz: CAB + RPV Q1M minus Vergleichstherapie							
Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q1M = einmal monatlich, ART = antiretrovirale Therapie, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, MMRM = Mixed Model for Repeated Measures							
MMRM: adjustiert für Visit, Geschlecht, Baseline CD4+ Zellzahl (Tag 1), Behandlung×Visit und Baseline Viruslast (Tag 1) [FLAIR] bzw. Baseline Third Agent [ATLAS]							

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-243: p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 48 – aus RCT für indirekte Vergleiche

Subgruppenfaktor	Interaktions-p-Wert der Meta-Analyse von FLAIR und ATLAS
Alter	p=0,918
Geschlecht	p=0,870
Ethnizität	p=0,666
Region	p=0,879

Quelle: eigene Berechnungen

Es liegen keine Belege auf Effektmodifikation in der meta-analytischen Betrachtung der Subgruppen vor. Daher werden keine Ergebnisse hierfür dargestellt.

Folgende Tabelle gibt schließlich einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für den indirekten Vergleich für die untersuchten Subgruppenfaktoren.

Tabelle 4-244: p-Werte der Interaktionstests des indirekten Vergleichs für Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 48 – aus RCT für indirekte Vergleiche

Subgruppenfaktor	Interaktions-p-Wert des indirekten Vergleichs ^a
Alter	p=0,333
Geschlecht	p=0,370
Ethnizität	p=0,150
Region	p=0,856

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 48 – indirekte Vergleiche aus RCT

Im *Physical Component Score* liegt für die Faktoren Alter und Ethnizität jeweils für FLAIR ein Beleg für Effektmodifikation vor ($p=0,038$ bzw. $p=0,026$); für den Faktor Baseline Third Agent liegt für ATLAS ein Beleg für Effektmodifikation vor ($p=0,032$). Die entsprechenden Subgruppenergebnisse sind in den nachfolgenden Tabellen dargestellt.

Tabelle 4-245: Subgruppenergebnisse für Veränderung des SF-12 (Physical Component Score) gegenüber Baseline zu Woche 48 – Studie FLAIR; Subgruppe: Alter – aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse: MMRM	
	Baseline		Woche 48		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 48 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung zu Woche 48 Differenz ^a [95%-KI] p-Wert	Mittlere Änderung zu Woche 48 Hedges' g Differenz ^a [95%-KI] p-Wert
N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD				
< 35 Jahre							
FLAIR							
CAB+RPV Q1M	129	56,1±4,72	133	56,1±4,76	-0,09±5,38	0,26 [-0,92; 1,44]	0,04 [-0,21; 0,29]
ABC/DTG/3TC	134	56,1±5,70	133	56,1±5,43	-0,36±5,65	p=0,670	p=0,763
35 - < 50 Jahre							
FLAIR							
CAB+RPV Q1M	99	55,8±4,33	101	54,8±5,05	-0,77±5,47	-1,49 [-2,83; -0,16]	-0,20 [-0,48; 0,08]
ABC/DTG/3TC	104	56,1±3,63	104	56,4±4,20	0,48±4,23	p=0,028	p=0,167
≥ 50 Jahre							
FLAIR							
CAB+RPV Q1M	30	55,0±5,64	29	54,4±5,63	-0,55±6,00	2,93 [0,45; 5,41]	0,21 [-0,32; 0,74]
ABC/DTG/3TC	29	52,1±7,57	29	50,4±8,58	-1,70±7,86	p=0,021	p=0,437
Quelle: Tabellen 6.01 und 6.03 in den Zusatzanalysen (21)							
^a Differenz: CAB + RPV Q1M minus Vergleichstherapie							
Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q1M = einmal monatlich, ABC = Abacavir, DTG = Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, MMRM = Mixed Model for Repeated Measures							
MMRM: adjustiert für Visit, Alter, Geschlecht, Ethnizität, Baseline SF-12 Score (Tag 1), Behandlung×Visit, Behandlung×Subgruppe, Visit×Subgruppe, Behandlung×Visit×Subgruppe und Viruslast zu Beginn der Induktionsphase (Woche -20)							

Tabelle 4-246: Subgruppenergebnisse für Veränderung des SF-12 (Physical Component Score) gegenüber Baseline zu Woche 48 – Studie FLAIR; Subgruppe: Ethnizität – aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse: MMRM	
	Baseline		Woche 48		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 48 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung zu Woche 48 Differenz ^a [95%-KI] p-Wert	Mittlere Änderung zu Woche 48 Hedges' g Differenz ^a [95%-KI] p-Wert
N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD				
weiß							
FLAIR							
CAB+RPV Q1M	198	55,8±4,87	198	55,3±5,01	-0,48±5,86	-0,41 [-1,38; 0,56]	-0,08 [-0,28; 0,13]
ABC/DTG/3TC	192	55,7±5,22	193	55,7±5,69	-0,09±5,37	p=0,405	p=0,468
nicht-weiß							
FLAIR							
CAB+RPV Q1M	60	56,2±4,06	65	55,6±5,03	-0,16±4,04	0,77 [-0,91; 2,45]	0,08 [-0,27; 0,44]
ABC/DTG/3TC	73	55,7±5,87	71	55,1±5,86	-0,44±5,87	p=0,368	p=0,651

Quelle: Tabellen 6.01 und 6.03 in den Zusatzanalysen (21)

^a Differenz: CAB + RPV Q1M minus Vergleichstherapie

Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q1M = einmal monatlich, ABC = Abacavir, DTG = Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, MMRM = Mixed Model for Repeated Measures

MMRM: adjustiert für Visit, Alter, Geschlecht, Ethnizität, Baseline SF-12 Score (Tag 1), Behandlung×Visit, Behandlung×Subgruppe, Visit×Subgruppe, Behandlung×Visit×Subgruppe und Viruslast zu Beginn der Induktionsphase (Woche -20)

Tabelle 4-247: Subgruppenergebnisse für Veränderung des SF-12 (Physical Component Score) gegenüber Baseline zu Woche 48 – Studie ATLAS; Subgruppe: Baseline Third Agent – aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse: MMRM	
	Baseline		Woche 48		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 48 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung zu Woche 48 Differenz ^a [95%-KI] p-Wert	Mittlere Änderung zu Woche 48 Hedges' g Differenz ^a [95%-KI] p-Wert
	N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD			
PI							
ATLAS							
CAB+RPV Q1M	51	54,8±5,83	47	55,0±8,40	0,40±5,23	1,36 [-0,60; 3,32]	0,12 [-0,29; 0,52]
individuelle ART	51	54,4±4,63	52	53,8±6,89	-1,07±6,74	p=0,175	p=0,572
INI							
ATLAS							
CAB+RPV Q1M	97	55,0±6,32	95	56,3±5,28	1,39±4,57	1,71 [0,30; 3,12]	0,20 [-0,08; 0,49]
individuelle ART	98	55,1±5,15	97	54,7±6,34	-0,55±4,56	p=0,017	p=0,166
NNRTI							
ATLAS							
CAB+RPV Q1M	150	55,5±5,31	139	56,0±4,31	0,56±5,98	-0,05 [-1,21; 1,11]	-0,01 [-0,24; 0,23]
individuelle ART	150	54,4±6,45	147	55,3±5,92	0,97±6,05	p=0,934	p=0,954
Quelle: Tabellen 7.01 und 7.03 in den Zusatzanalysen (20)							
^a Differenz: CAB + RPV Q1M minus Vergleichstherapie							
Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q1M = einmal monatlich, ART = antiretrovirale Therapie, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, MMRM = Mixed Model for Repeated Measures							
MMRM: adjustiert für Visit, Alter, Geschlecht, Ethnizität, Baseline SF-12 Score (Tag 1), Behandlung×Visit, Behandlung×Subgruppe, Visit×Subgruppe, Behandlung×Visit×Subgruppe und Baseline Third Agent							

Es wurde keine Meta-Analyse für diesen Endpunkt durchgeführt, da die Studienergebnisse des SF-12 keinen Beitrag zur Bewertung eines Zusatznutzens für CAB + RPV Q2M vs. CAR liefern. Da dieser in der Studie ATLAS-2M nicht erhoben wurde.

4.3.2.1.3.26.5 Subgruppenanalysen für Veränderung des HAT-QoL-Score gegenüber Baseline zu Woche 48 – indirekte Vergleiche aus RCT

Im *Life Satisfaction Total Score* liegt in FLAIR für den Faktor Region ein Beleg für Effektmodifikation vor ($p=0,034$); im *HIV Medication Total Score* liegt ebenso in FLAIR für den Faktor Alter ein Beleg für Effektmodifikation vor ($p=0,026$). Die entsprechenden Subgruppenergebnisse sind in den nachfolgenden Tabellen dargestellt.

Tabelle 4-248: Subgruppenergebnisse für Veränderung des HAT-QoL (Life Satisfaction Total Score) gegenüber Baseline zu Woche 48 – Studie FLAIR; Subgruppe: Region – aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse: MMRM	
	Baseline		Woche 48		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 48 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung zu Woche 48 Differenz ^a [95%-KI] p-Wert	Mittlere Änderung zu Woche 48 Hedges' g Differenz ^a [95%-KI] p-Wert
N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD				
Nordamerika							
FLAIR							
CAB+RPV Q1M	40	81,9±17,38	45	82,4±17,64	-1,48±11,30	-4,57 [-10,05; 0,90]	-0,15 [-0,57; 0,27]
ABC/DTG/3TC	58	84,7±17,80	57	88,8±14,55	2,83±12,77	p=0,102	p=0,478
Europa							
FLAIR							
CAB+RPV Q1M	197	84,1±16,57	196	86,4±15,02	1,96±15,44	1,97 [-0,76; 4,70]	0,13 [-0,08; 0,34]
ABC/DTG/3TC	182	85,9±14,83	181	84,1±16,74	-0,95±13,92	p=0,157	p=0,217
Sonstige							
FLAIR							
CAB+RPV Q1M	22	85,8±20,88	22	86,1±18,59	-0,60±7,63	0,81 [-6,71; 8,34]	0,02 [-0,56; 0,60]
ABC/DTG/3TC	27	77,5±27,91	28	81,3±23,26	2,89±22,79	p=0,832	p=0,947
Quelle: Tabellen 6.04 und 6.06 in den Zusatzanalysen (21)							
^a Differenz: CAB + RPV Q1M minus Vergleichstherapie							
Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q1M = einmal monatlich, ABC = Abacavir, DTG = Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, MMRM = Mixed Model for Repeated Measures							
MMRM: adjustiert für Visit, Alter, Geschlecht, Ethnizität, Baseline HAT-QoL (Tag 1), Behandlung×Visit, Behandlung×Subgruppe, Visit×Subgruppe, Behandlung×Visit×Subgruppe und Viruslast zu Beginn der Induktionsphase (Woche -20)							

Tabelle 4-249: Subgruppenergebnisse für Veränderung des HAT-QoL (HIV Medication Total Score) gegenüber Baseline zu Woche 48 – Studie FLAIR; Subgruppe: Alter – aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse: MMRM	
	Baseline		Woche 48		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 48 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung zu Woche 48 Differenz ^a [95%-KI] p-Wert	Mittlere Änderung zu Woche 48 Hedges' g Differenz ^a [95%-KI] p-Wert
N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD				
< 35 Jahre							
FLAIR							
CAB+RPV Q1M	130	87,8±13,60	133	90,6±14,69	1,9±18,20	1,68 [-1,67; 5,03]	0,09 [-0,16; 0,34]
ABC/DTG/3TC	134	85,8±17,13	133	88,0±14,01	1,8±17,65	p=0,325	p=0,471
35 - < 50 Jahre							
FLAIR							
CAB+RPV Q1M	99	89,7±12,76	101	90,7±13,33	1,4±14,51	-2,26 [-6,06; 1,55]	-0,11 [-0,39; 0,17]
ABC/DTG/3TC	104	88,7±16,37	104	91,3±12,10	3,5±16,64	p=0,244	p=0,447
≥ 50 Jahre							
FLAIR							
CAB+RPV Q1M	30	90,8±14,21	29	90,7±18,36	0,0±20,98	1,69 [-5,39; 8,77]	0,04 [-0,49; 0,57]
ABC/DTG/3TC	29	90,5±13,85	29	87,8±16,45	-2,8±10,74	p=0,640	p=0,870
Quelle: Tabellen 6.04 und 6.06 in den Zusatzanalysen (21)							
^a Differenz: CAB + RPV Q1M minus Vergleichstherapie							
Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q1M = einmal monatlich, ABC = Abacavir, DTG = Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, MMRM = Mixed Model for Repeated Measures							
MMRM: adjustiert für Visit, Alter, Geschlecht, Ethnizität, Baseline HAT-QoL (Tag 1), Behandlung×Visit, Behandlung×Subgruppe, Visit×Subgruppe, Behandlung×Visit×Subgruppe und Viruslast zu Beginn der Induktionsphase (Woche -20)							

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-250: p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für Veränderung des HAT-QoL-Score zu Woche 48 – aus RCT für indirekte Vergleiche

Subgruppenfaktor	Interaktions-p-Wert der Meta-Analyse von FLAIR und ATLAS
HAT-QoL: Life Satisfaction Total Score	
Alter	p=0,767
Geschlecht	p=0,688
Ethnizität	p=0,982
Region	p=0,557
HAT-QoL: HIV Medication Total Score	
Alter	p=0,968
Geschlecht	p=0,641
Ethnizität	p=0,833
Region	p=0,815
HAT-QoL: Disclosure Worries Total Score	
Alter	p=0,403
Geschlecht	p=0,921
Ethnizität	p=0,755
Region	p=0,770

Quelle: eigene Berechnungen

Es liegen keine statistisch signifikanten Interaktionstests für die Meta-Analysen von FLAIR und ATLAS in den Subgruppen vor. Somit werden keine Meta-Analysen für die Subgruppen dargestellt.

Folgende Tabelle gibt schließlich einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für den indirekten Vergleich für die untersuchten Subgruppenfaktoren.

Tabelle 4-251: p-Werte der Interaktionstests des indirekten Vergleichs für Veränderung des HAT-QoL-Score zu Woche 48 – aus RCT für indirekte Vergleiche

Subgruppenfaktor	Interaktions-p-Wert des indirekten Vergleichs ^a
HAT-QoL: Life Satisfaction Total Score	
Alter	p=0,738
Geschlecht	p=0,919
Ethnizität	p=0,970
Region	p=0,900
HAT-QoL: HIV Medication Total Score	
Alter	. ^b
Geschlecht	. ^b
Ethnizität	. ^b
Region	. ^b
HAT-QoL: Disclosure Worries Total Score	
Alter	p=0,447
Geschlecht	p=0,894
Ethnizität	p=0,924
Region	p=0,946

Quelle: eigene Berechnungen

^a p-Wert der Q-Statistik

^b keine indirekten Vergleiche in den Subgruppen durchgeführt, da das Ergebnis der Meta-Analyse aus FLAIR und ATLAS in mind. einer Subgruppe stark heterogen ist

Es liegen jeweils keine statistisch signifikanten Interaktionstests für die indirekten Vergleiche in den Subgruppen vor. Somit werden keine indirekten Vergleiche für die HAT-QoL Scores in den Subgruppen gerechnet.

4.3.2.1.3.26.6 Subgruppenanalysen für Veränderung des HIVTSQ-Score gegenüber Baseline zu Woche 48 – indirekte Vergleiche aus RCT

In FLAIR liegt für den Faktor Alter ein Beleg für Effektmodifikation vor ($p=0,017$); in ATLAS liegt für die Faktoren Alter, Geschlecht und Baseline Third Agent jeweils ein Beleg für Effektmodifikation vor ($p=0,023$ bzw. $p=0,008$ bzw. $p=0,006$). Die entsprechenden Subgruppenergebnisse sind in den nachfolgenden Tabellen dargestellt.

Tabelle 4-252: Subgruppenergebnisse für Veränderung des HIVTSQ-Score gegenüber Baseline zu Woche 48 – Studien FLAIR und ATLAS; Subgruppe: Alter – aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse: MMRM	
	Baseline		Woche 44		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 44 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung zu Woche 44 Differenz ^a [95%-KI] p-Wert	Mittlere Änderung zu Woche 44 Hedges' g Differenz ^a [95%-KI] p-Wert
N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD				
< 35 Jahre							
FLAIR							
CAB+RPV Q1M	130	59,1±6,94	133	61,6±5,55	2,1±7,58	1,94 0,43; 3,46]	0,25 [-0,01; 0,50]
ABC/DTG/3TC	133	58,1±7,82	133	59,0±7,36	0,9±7,37	p=0,012	p=0,056
ATLAS							
CAB+RPV Q1M	79	55,3±8,23	71	62,2±5,07	6,67±9,63	6,66 [4,11; 9,22]	0,46 [0,14; 0,79]
individuelle ART	77	52,9±8,21	78	54,4±9,72	1,25±10,34	p<0,001	p=0,005
35 - < 50 Jahre							
FLAIR							
CAB+RPV Q1M	99	59,8±7,38	99	61,3±6,05	1,3±7,92	-0,52 [-2,24; 1,21]	-0,06 [-0,35; 0,23]
ABC/DTG/3TC	104	60,0±7,42	101	60,8±6,55	1,3±6,49	p=0,556	p=0,695
ATLAS							
CAB+RPV Q1M	157	55,2±9,66	149	61,5±5,36	6,10±10,95	6,54 [4,61; 8,48]	0,61 [0,37; 0,86]
individuelle ART	128	54,8±8,97	126	54,8±10,99	-0,18±11,13	p<0,001	p<0,001
≥ 50 Jahre							
FLAIR							
CAB+RPV Q1M	30	58,3±9,09	29	60,9±6,49	2,2±8,80	0,33 [-2,83; 3,49]	0,02 [-0,51; 0,55]
ABC/DTG/3TC	29	60,1±6,25	29	60,3±7,28	0,2±7,15	p=0,837	p=0,941
ATLAS							
CAB+RPV Q1M	66	55,2±9,00	62	62,1±5,48	7,05±9,48	3,99 [1,47; 6,51]	0,28 [-0,04; 0,61]
individuelle ART	93	58,3±7,92	90	58,9±7,60	0,41±7,47	p=0,002	p=0,089
Quelle: Tabellen 6.07 und 6.09 [FLAIR] 7.07 und 7.09 [ATLAS] in den Zusatzanalysen (20, 21)							
^a Differenz: CAB + RPV Q1M minus Vergleichstherapie							
Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q1M = einmal monatlich, ABC = Abacavir, DTG = Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, ART = antiretrovirale Therapie, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, MMRM = Mixed Model for Repeated Measures							
MMRM: adjustiert für Visit, Alter, Geschlecht, Ethnizität, Baseline HIVTSQ, Behandlung×Visit, Behandlung×Subgruppe, Visit×Subgruppe, Behandlung×Visit×Subgruppe und Viruslast zu Beginn der Induktionsphase (Woche -20) [FLAIR] bzw. Baseline Third Agent (ATLAS)							

Tabelle 4-253: Subgruppenergebnisse für Veränderung des HIVTSQ gegenüber Baseline zu Woche 48 – Studie ATLAS; Subgruppe: Geschlecht – aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse: MMRM	
	Baseline		Woche 48		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 48 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung zu Woche 48 Differenz ^a [95%-KI] p-Wert	Mittlere Änderung zu Woche 48 Hedges' g Differenz ^a [95%-KI] p-Wert
N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD				
weiblich							
ATLAS							
CAB+RPV Q1M	96	55,5±9,46	92	62,7±4,29	7,48±11,21	7,09 [4,82; 9,37]	0,56 [0,27; 0,85]
individuelle ART	100	53,3±9,61	99	54,9±10,80	1,33±11,71	p<0,001	p<0,001
männlich							
ATLAS							
CAB+RPV Q1M	206	55,1±9,00	190	61,4±5,69	5,97±9,80	5,19 [3,59; 6,79]	0,58 [0,37; 0,78]
individuelle ART	198	56,5±7,99	195	56,5±9,37	-0,10±8,87	p<0,001	p<0,001
Quelle: Tabellen 7.01 und 7.03 in den Zusatzanalysen (20)							
^a Differenz: CAB + RPV Q1M minus Vergleichstherapie							
Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q1M = einmal monatlich, ART = antiretrovirale Therapie, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, MMRM = Mixed Model for Repeated Measures							
MMRM: adjustiert für Visit, Alter, Geschlecht, Ethnizität, Baseline HIVTSQ, Behandlung×Visit, Behandlung×Subgruppe, Visit×Subgruppe, Behandlung×Visit×Subgruppe und Baseline Third Agent							

Tabelle 4-254: Subgruppenergebnisse für Veränderung des HIVTSQ gegenüber Baseline zu Woche 48 – Studie ATLAS; Subgruppe: Baseline Third Agent – aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Deskriptive Analyse					Adjustierte Analyse: MMRM	
	Baseline		Woche 48		Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 48 Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung zu Woche 48 Differenz ^a [95%-KI] p-Wert	Mittlere Änderung zu Woche 48 Hedges' g Differenz ^a [95%-KI] p-Wert
N	Mittelwert ± SD	N	Mittelwert ± SD				
PI							
ATLAS CAB+RPV Q1M individuelle ART	51 52	51,8±10,19 50,51±9,91	47 52	61,3±4,99 51,9±12,94	9,74±11,39 1,17±12,26	8,82 [5,71; 11,93] p<0,001	0,50 [0,10; 0,90] p=0,014
INI							
ATLAS CAB+RPV Q1M individuelle ART	100 97	56,9±6,97 56,4±7,77	94 95	61,7±6,13 57,8±8,01	4,26±8,78 1,14±7,73	3,64 [1,38; 5,89] p=0,002	0,29 [-0,002; 0,57] p=0,051
NNRTI							
ATLAS CAB+RPV Q1M individuelle ART	151 149	55,3±9,74 56,5±8,25	141 147	62,0±4,82 56,2±9,39	6,81±10,54 -0,41±10,28	6,22 [4,36; 8,07] p<0,001	0,60 [0,36; 0,83] p<0,001
Quelle: Tabellen 7.01 und 7.03 in den Zusatzanalysen (20)							
^a Differenz: CAB + RPV Q1M minus Vergleichstherapie							
Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q1M = einmal monatlich, ART = antiretrovirale Therapie, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, SD = Standardabweichung, MMRM = Mixed Model for Repeated Measures							
MMRM: adjustiert für Visit, Alter, Geschlecht, Ethnizität, Baseline HIVTSQ, Behandlung×Visit, Behandlung×Subgruppe, Visit×Subgruppe, Behandlung×Visit×Subgruppe und Baseline Third Agent							

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-255: p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für Veränderung des HIVTSQ-Score zu Woche 48 – aus RCT für indirekte Vergleiche

Subgruppenfaktor	Interaktions-p-Wert der Meta-Analyse von FLAIR und ATLAS
Alter	p=0,797
Geschlecht	p=0,786
Ethnizität	p=0,793
Region	p=0,852

Quelle: eigene Berechnungen

Es liegen keine statistisch signifikanten Interaktionstests für die Meta-Analysen von FLAIR und ATLAS in den Subgruppen vor. Somit werden keine Meta-Analysen für die Subgruppen dargestellt.

Es wurde kein Interaktionstest für den indirekten Vergleich gerechnet, da für jeden Subgruppenfaktor in mind. einer Kategorie in der Meta-Analyse von FLAIR und ATLAS hohe Heterogenität vorlag.

4.3.2.1.3.26.7 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Mortalität bis Woche 48 – 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 48 – indirekte Vergleiche aus RCT

Für keine der beiden Studien liegen auf Einzelstudienebene Belege für Effektmodifikation vor. Es werden daher keine Subgruppenergebnisse für die Einzelstudien dargestellt.

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über p-Werte der die meta-analytischen Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-256: p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 – aus RCT für indirekte Vergleiche

Subgruppenfaktor	Interaktions-p-Wert der Meta-Analyse von FLAIR und ATLAS
Alter	p=0,980
Geschlecht	p=0,878
Ethnizität	p=0,417
Region	p=0,193

Quelle: eigene Berechnungen

Es liegen keine Belege auf Effektmodifikation in der meta-analytischen Betrachtung der Subgruppen vor. Daher werden keine Ergebnisse hierfür dargestellt.

Folgende Tabelle gibt schließlich einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für den indirekten Vergleich für die untersuchten Subgruppenfaktoren.

Tabelle 4-257: p-Werte der Interaktionstests des indirekten Vergleichs für unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 – aus RCT für indirekte Vergleiche

Subgruppenfaktor	Interaktions-p-Wert des indirekten Vergleichs ^a
Alter	_b
Geschlecht	p=0,118
Ethnizität	p=0,498
Region	_b

Quelle: eigene Berechnungen

^a p-Wert der Q-Statistik

^b keine indirekten Vergleiche in den Subgruppen durchgeführt, da das Ergebnis der Meta-Analyse aus FLAIR und ATLAS in mind. einer Subgruppe stark heterogen ist

Es liegen keine statistisch signifikanten Interaktionstests für die indirekten Vergleiche in den Subgruppen vor. Somit werden keine indirekten Vergleiche in den Subgruppen gerechnet.

4.3.2.1.3.26.9 Subgruppenanalysen für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 48 – indirekte Vergleiche aus RCT

Für Analysen der SOC und PT werden Subgruppenanalysen durchgeführt, deren meta-analytischer Effektschätzer auf Ebene der Gesamtstudien in Abschnitt 4.3.2.1.3.9 statistisch signifikant war.

Die p-Werte der Interaktionstests auf Ebene der Einzelstudien für Subgruppen sind in nachfolgender Tabelle dargestellt. Die entsprechenden Subgruppenanalysen für beide Studien FLAIR und ATLAS sind in den Zusatzanalysen (s. Anhang 4-H und Anhang 4-I) enthalten.

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

Tabelle 4-258: Ergebnisse der Interaktionstests der Einzelstudien für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 48 – aus RCT für indirekte Vergleiche

Subgruppenfaktor	Studie	p-Werte der Interaktionstests					
		Alter	Geschlecht	Ethnizität	Region	Baseline Viruslast	Baseline Third Agent
Infections and infestations any	FLAIR ATLAS	p=0,213 p=0,683	p=0,679 p=0,546	p=0,262 p=0,654	p=0,833 p=0,894	p=0,572 -	- p=0,720
General disorders and administration site conditions any	FLAIR ATLAS	NA p=0,073	p=0,826 p=0,210	p=0,732 p=0,106	NA NA	p=0,546 -	- NA
Pyrexia	FLAIR ATLAS	NA p=0,130	p=0,398 p=0,861	p=0,091 p=0,926	NA p=0,293	p=0,920 -	- p=0,132
Fatigue	FLAIR ATLAS	p=0,553 p=0,070	p=0,252 p=0,996	p=0,709 p=0,084	p=0,546 p=0,817	p=0,918 -	- p=0,405
Asthenia	FLAIR ATLAS	NA NA	p=1,000 p=1,000	p=0,090 NA	NA NA	NA -	- p=1,000
Pain	FLAIR ATLAS	NA p=0,405	NA p=0,336	NA p=0,330	NA NA	NA -	- NA
Gastrointestinal disorders any	FLAIR ATLAS	p=0,865 p=0,562	p=0,065 p=0,975	p=0,106 p=0,609	p=0,008 p=0,082	p=0,169 -	- p=0,539
Nausea	FLAIR ATLAS	p=0,915 p=0,240	p=0,764 p=0,237	p=0,091 p=0,636	p=0,017 p=0,342	p=0,134 -	- p=0,495
Haemorrhoids	FLAIR ATLAS	p=0,380 p=0,219	p=0,593 p=1,000	p=0,907 p=0,134	p=0,348 p=0,557	p=0,044 -	- p=0,573

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

Musculoskeletal and connective tissue disorders							
any	FLAIR ATLAS	p=0,036 p=0,450	p=0,214 p=0,327	p=0,540 p=0,659	p=0,402 p=0,402	p=0,577 -	- p=0,833
Back pain	FLAIR ATLAS	p=0,203 p=0,868	p=0,320 p=0,775	p=0,545 p=0,236	p=0,671 p=0,254	p=0,577 -	- p=0,577
Myalgia	FLAIR ATLAS	p=0,883 p=0,243	p=0,248 p=0,674	p=0,035 p=0,287	p=0,149 p=0,098	p=0,945 -	- p=0,481
Nervous system disorders							
any	FLAIR ATLAS	p=0,771 p=0,134	p=0,140 p=0,578	p=0,380 p=0,738	p=0,576 p=0,750	p=0,185 -	- p=0,395
Headache	FLAIR ATLAS	p=0,909 p=0,032	p=0,424 p=0,448	p=0,143 p=0,098	p=0,808 p=0,335	p=0,320 -	- p=0,840
Dizziness	FLAIR ATLAS	NA p=0,092	p=0,286 p=0,520	p=0,959 p=0,377	NA p=0,276	p=0,427 -	- p=0,210
Skin and subcutaneous tissue disorders							
any	FLAIR ATLAS	p=0,270 p=0,079	p=0,517 p=0,276	p=0,631 p=0,599	p=0,723 p=0,925	p=0,675 -	- p=0,702
Investigations							
any	FLAIR ATLAS	p=0,769 p=0,967	p=0,136 p=0,674	p=0,578 p=0,830	p=0,445 p=0,711	p=0,596 -	- p=0,331
Body temperature increased	FLAIR ATLAS	NA NA	p=1,000 p=1,000	NA NA	NA NA	NA -	- NA
Vascular disorders							
any	FLAIR ATLAS	p=0,020 p=0,112	p=0,120 p=0,278	p=0,978 p=0,119	p=0,140 p=0,304	p=0,585 -	- p=0,050
Immune system disorders							
any	FLAIR ATLAS	p=0,521 p=0,068	p=1,000 p=0,230	p=0,025 p=0,395	p=0,563 p=0,267	p=0,637 -	- p=0,485
Hepatobiliary disorders							
any	FLAIR ATLAS	NA NA	p=1,000 p=1,000	NA p=1,000	NA NA	p=0,562 -	- NA
Quellen: Tabellen 3.17 in den jeweiligen Zusatzanalysen (Anhang 4-H und Anhang 4-I)							

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-259: p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 48; Studien FLAIR und ATLAS – aus RCT für indirekte Vergleiche

Subgruppenfaktor	p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests			
	Alter	Geschlecht	Ethnizität	Region
Infections and infestations any	p=0,753	p=0,483	p=0,598	p=0,746
General disorders and administration site conditions any	p=0,208	p=0,532	p=0,427	p=0,969
Pyrexia	p=0,177	p=0,969	p=0,710	p=0,471
Fatigue	p=0,299	p=0,936	p=0,584	p=0,857
Asthenia	p=0,531	p=0,682	p=0,236	p=0,404
Pain	p=0,840	p=0,869	p=0,846	p=0,904
Gastrointestinal disorders any	p=0,728	p=0,368	p=0,566	p=0,552
Nausea	p=0,974	p=0,692	p=0,562	p=0,589
Haemorrhoids	p=0,168	p=0,861	p=0,493	p=0,784
Musculoskeletal and connective tissue disorders any	p=0,127	p=0,122	p=0,900	p=0,423
Back pain	p=0,278	p=0,338	p=0,233	p=0,808
Myalgia	p=0,821	p=0,955	p=0,807	p=0,738
Nervous system disorders any	p=0,613	p=0,563	p=0,696	p=0,991
Headache	p=0,298	p=0,968	p=0,898	p=0,911
Dizziness	p=0,583	p=0,413	p=0,415	p=0,198
Skin and subcutaneous tissue disorders any	p=0,612	p=0,744	p=0,971	p=0,945
Investigations any	p=0,888	p=0,412	p=0,779	p=0,415
Body temperature increased	p=0,972	p=0,583	p=1,000	p=1,000
Vascular disorders any	p=0,070	p=0,095	p=0,275	p=0,970
Immune system disorders any	p=0,765	p=0,689	p=0,106	p=0,496
Hepatobiliary disorders any	p=0,589	p=0,757	p=0,786	p=0,897

Quelle: eigene Berechnungen

Es liegen für keine SOC und PT Belege für Effektmodifikation vor, es werden daher in diesem Abschnitt keine meta-analytischen Ergebnisse für Subgruppen auf SOC- bzw. PT-Ebene dargestellt.

Für die sieben 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 4-260: p-Werte der Interaktionstests des indirekten Vergleichs für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 48 – aus RCT für indirekte Vergleiche

SOC PT	p-Werte der Interaktionstests der indirekten Vergleiche ^a			
	Alter	Geschlecht	Ethnizität	Region
General disorders and administration site conditions any Asthenia	p=0,098 p=0,579	p=0,552 p=0,616	p=0,585 p=0,721	p=0,860 - ^b
Musculoskeletal and connective tissue disorders any	p=0,385	p=0,396	p=0,719	p=0,762
Nervous system disorders any Dizziness	p=0,681 p=0,282	p=0,082 p=0,046	p=0,993 p=0,296	p=0,159 p=0,023
Injury, poisoning and procedural complications any	- ^c	p=0,527	p=0,173	- ^c
Immune system disorders any	p=0,568	p=0,949	p=0,985	- ^b

Quelle: eigene Berechnungen

^a p-Wert der Q-Statistik

^b Es liegen entweder in der Meta-Analyse aus FLAIR und ATLAS oder in ATLAS-2M zu wenig Ereignisse vor, um einen indirekten Vergleich durchführen zu können.

^c In der Meta-Analyse aus FLAIR und ATLAS liegt hohe Heterogenität vor, so dass kein indirekter Vergleich durchgeführt wurde.

Für den PT *Dizziness* liegt für die Subgruppenfaktoren Geschlecht und Region jeweils ein statistisch signifikanter Interaktions-p-Wert vor. Die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in den Subgruppen werden im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4-261: Ergebnis des indirekten Vergleichs für den Preferred Term „Dizziness“ bis Woche 48; Subgruppen: Geschlecht - aus RCT für indirekte Vergleiche

	Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert
weiblich	
CAB+RPV Q2M vs. CAB+RPV Q1M^a	0,11 [0,01; 2,08] p=0,143
CAB+RPV Q1M vs. CAR^b	4,93 [1,07 ; 22,80] p=0,041
indirekter Vergleich: CAB+RPV Q2M vs. CAR	0,20 [0,01; 4,74] p=0,321
männlich	
CAB+RPV Q2M vs. CAB+RPV Q1M^a	1,98 [0,76; 5,20] p=0,164
CAB+RPV Q1M vs. CAR^b	3,33 [1,09 ; 10,18] p=0,035
indirekter Vergleich: CAB+RPV Q2M vs. CAR	7,03 [1,60; 30,83] p=0,010
^a Ergebnis der Studie ATLAS-2M	
^b Ergebnis der Meta-Analyse mit festen Effekten der Studien FLAIR und ATLAS	
Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q2M = einmal alle zwei Monate, Q1M = einmal monatlich, CAR = current antiretroviral regimen, KI = Konfidenzintervall	

Für die Männer zeigt das Ergebnis des indirekten Vergleichs einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von CAR (p=0,010). Für die Frauen liegt ein numerischer Trend zugunsten von CAB + RPV Q2M vor, welcher nicht statistisch signifikant ist.

Der Effekt des indirekten Vergleichs für das Gesamtkollektiv war statistisch signifikant zugunsten von CAR (im Vergleich zu CAB + RPV Q2M). Aufgrund dieser Subgruppenanalyse wird deutlich, dass dieser Gesamteffekt sehr stark vom Subgruppeneffekt der Männer bestimmt wird. Daher erscheint die verallgemeinerte Aussage zur Bewertung des neuen Arzneimittels CAB + RPV Q2M im Vergleich zu CAR für den PT „Dizziness“ nur sehr eingeschränkt möglich.

Tabelle 4-262: Ergebnis des indirekten Vergleichs für den Preferred Term „Dizziness“ bis Woche 48; Subgruppen: Region - aus RCT für indirekte Vergleiche

	Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert
Nordamerika	
CAB+RPV Q2M vs. CAB+RPV Q1M^a	4,58 [0,99; 21,13] p=0,051
CAB+RPV Q1M vs. CAR^b	4,93 [1,07 ; 22,80] p=0,041
indirekter Vergleich: CAB+RPV Q2M vs. CAR	22,56 [2,59; 196,55] p=0,005
Europa	
CAB+RPV Q2M vs. CAB+RPV Q1M^a	0,56 [0,14; 2,32] p=0,427
CAB+RPV Q1M vs. CAR^b	3,33 [1,09 ; 10,18] p=0,035
indirekter Vergleich: CAB+RPV Q2M vs. CAR	1,88 [0,31; 11,39] p=0,493
Sonstige	
CAB+RPV Q2M vs. CAB+RPV Q1M^a	0,28 [0,03; 2,58] p=0,262
CAB+RPV Q1M vs. CAR^c	0,39 [0,04 ; 4,22] p=0,441
indirekter Vergleich: CAB+RPV Q2M vs. CAR	0,11 [0,004; 2,84] p=0,184
^a Ergebnis der Studie ATLAS-2M ^b Ergebnis der Meta-Analyse mit festen Effekten der Studien FLAIR und ATLAS ^c Effektschätzer der Studie ATLAS, da diese Subgruppe in der Studie FLAIR nicht besetzt ist. Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q2M = einmal alle zwei Monate, Q1M = einmal monatlich, CAR = current antiretroviral regimen, KI = Konfidenzintervall	

Für Nordamerika zeigt das Ergebnis des indirekten Vergleichs einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von CAR (p=0,005). Für Europa und die Region „sonstige“ liegen jeweils statistisch nicht signifikante Effekte mit entgegengesetzten numerischen Trends vor.

Der Effekt des indirekten Vergleichs für das Gesamtkollektiv war statistisch signifikant zugunsten von CAR (im Vergleich zu CAB + RPV Q2M). Aufgrund dieser Subgruppenanalyse wird deutlich, dass dieser Gesamteffekt sehr stark vom Subgruppeneffekt in Nordamerika bestimmt wird. Daher erscheint die verallgemeinerte Aussage zur Bewertung des neuen

Arzneimittels CAB + RPV Q2M im Vergleich zu CAR für den PT „*Dizziness*“ nur sehr eingeschränkt möglich.

4.3.2.1.3.26.10 Subgruppenanalysen für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 48 – indirekte Vergleiche aus RCT

Für keine der beiden Studien liegen auf Einzelstudienenebene Belege für Effektmodifikation vor. Es werden daher keine Subgruppenergebnisse für die Einzelstudien dargestellt.

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-263: p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 48 – aus RCT für indirekte Vergleiche

Subgruppenfaktor	Interaktions-p-Wert der Meta-Analyse von FLAIR und ATLAS
Alter	p=0,342
Geschlecht	p=0,375
Ethnizität	p=0,089
Region	p=0,029

Quelle: eigene Berechnungen

Für den Subgruppenfaktor „Region“ liegt ein Beleg für Effektmodifikation vor (p=0,029). Die Ergebnisse der Einzelstudien sowie die meta-analytischen Ergebnisse für die entsprechenden Subgruppen werden im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4-264: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 48; Subgruppenfaktor: Region - 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
Nordamerika					
FLAIR	47	62	4 (9)	3 (5)	1,76 [0,41; 7,48], p=0,445 1,83 [0,39; 8,60], p=0,453 3,67% [-5,93%; 13,27%], p=0,444
ATLAS	93	107	12 (13)	10 (9)	1,38 [0,63; 3,05], p=0,425 1,44 [0,59; 3,50], p=0,424 3,56% [-5,21%; 12,32%], p=0,426
Europa					
FLAIR	213	192	26 (12)	7 (4)	3,35 [1,49; 7,54], p=0,004 3,67 [1,56; 8,67], p=0,003 8,56% [3,43%; 13,69%], p=0,001
ATLAS	145	146	19 (13)	7 (146)	2,73 [1,19; 6,30], p=0,018 0,86 [0,58; 1,27], p=0,017 8,31% [1,81%; 14,80%], p=0,012
Sonstige					
FLAIR	23	29	1 (4)	1 (3)	1,26 [0,08; 19,09], p=0,867 1,27 [0,08; 21,51], p=0,867 0,90% [-9,76%; 11,56%], p=0,869
ATLAS	70	55	4 (6)	6 (11)	0,52 [0,16; 1,77], p=0,297 0,49 [0,13; 1,85], p=0,296 -5,19% [-15,07%; 4,68%], p=0,302
Quellen: Tabellen 3.23 in den jeweiligen Zusatzanalysen (Anhang 4-H und Anhang 4-I)					
Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q1M = einmal monatlich, CAR = current antiretroviral regimen, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz					

Tabelle 4-265: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 48; Subgruppenfaktor: Region - aus RCT für indirekte Vergleiche

	Relatives Risiko CAB+RPV Q1M vs. CAR [95% KI], p-Wert
Nordamerika	
Heterogenität: $I^2=0\%$, p-Wert der Q-Statistik: $p=0,774$	
Modell mit festen Effekten	1,46 [0,73 – 2,92] $p=0,286$
Modell mit zufälligen Effekten	1,46 [0,73 – 2,92] $p=0,286$
Europa	
Heterogenität: $I^2=0\%$, p-Wert der Q-Statistik: $p=0,733$	
Modell mit festen Effekten	3,03 [1,70 – 5,43] $p<0,001$
Modell mit zufälligen Effekten	3,03 [1,70 – 5,43] $p<0,001$
Sonstige	
Heterogenität: $I^2=0\%$, p-Wert der Q-Statistik: $p=0,563$	
Modell mit festen Effekten	0,61 [0,20 – 1,84] $p=0,377$
Modell mit zufälligen Effekten	0,61 [0,20 – 1,84] $p=0,377$
Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q1M = einmal monatlich, CAR = current antiretroviral regimen, KI= Konfidenzintervall	

Quelle: eigene Berechnungen

Für Europa zeigt das Ergebnis der Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten der Vergleichstherapie CAR ($p<0,001$).

Für Nordamerika geht der Trend ebenfalls in die Richtung zugunsten von CAR. In den „sonstigen“ Regionen zeigt sich ein Trend zugunsten von Q1M. Weder für Nordamerika noch für die „sonstigen“ Regionen liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapien vor.

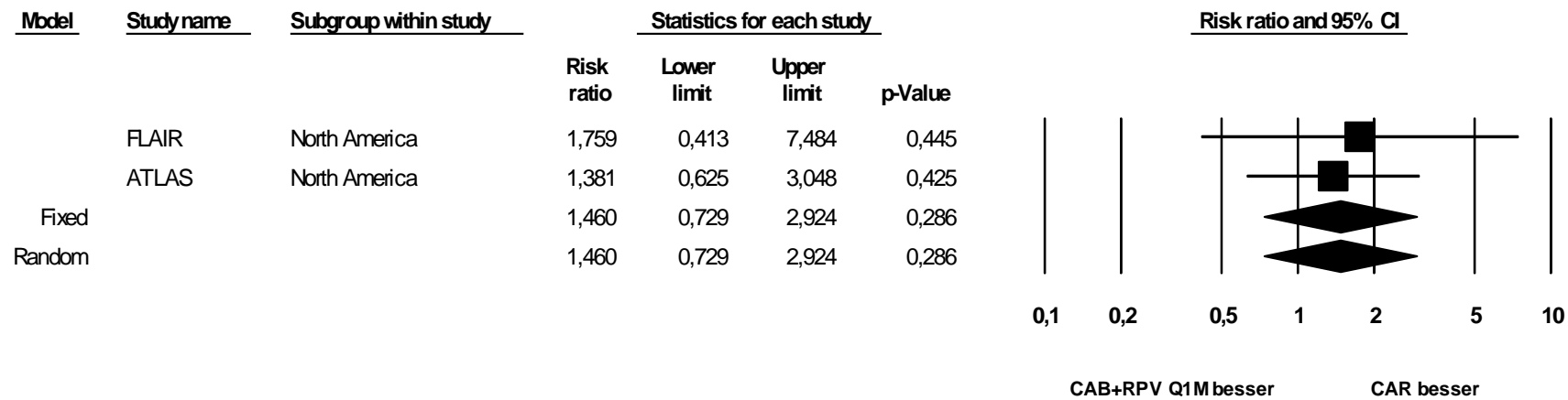


Abbildung 53: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche; CAB + RPV Q1M versus CAR – Nordamerika

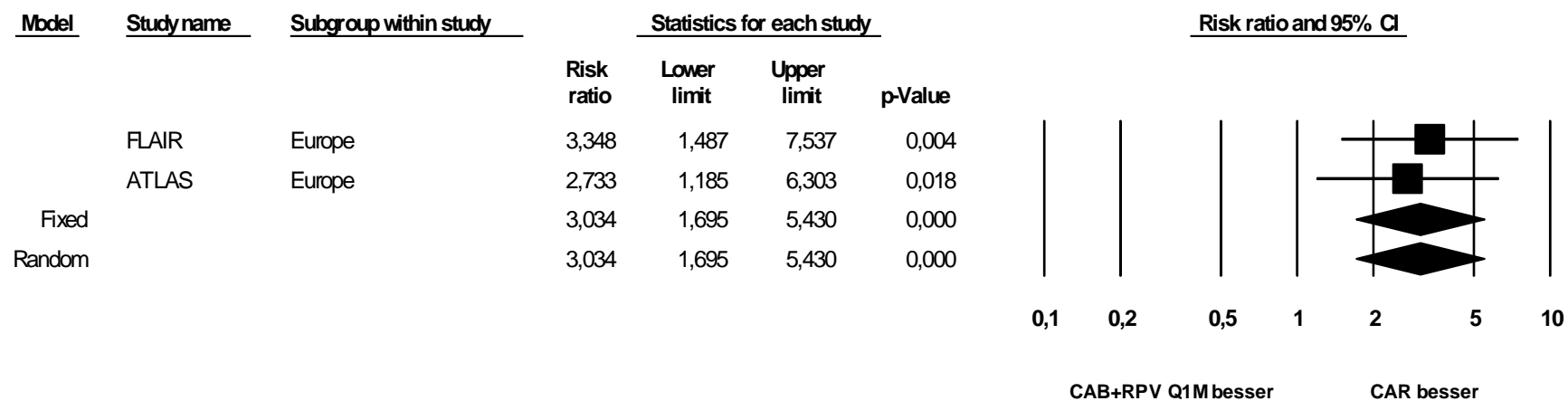


Abbildung 54: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche; CAB + RPV Q1M versus CAR – Europa

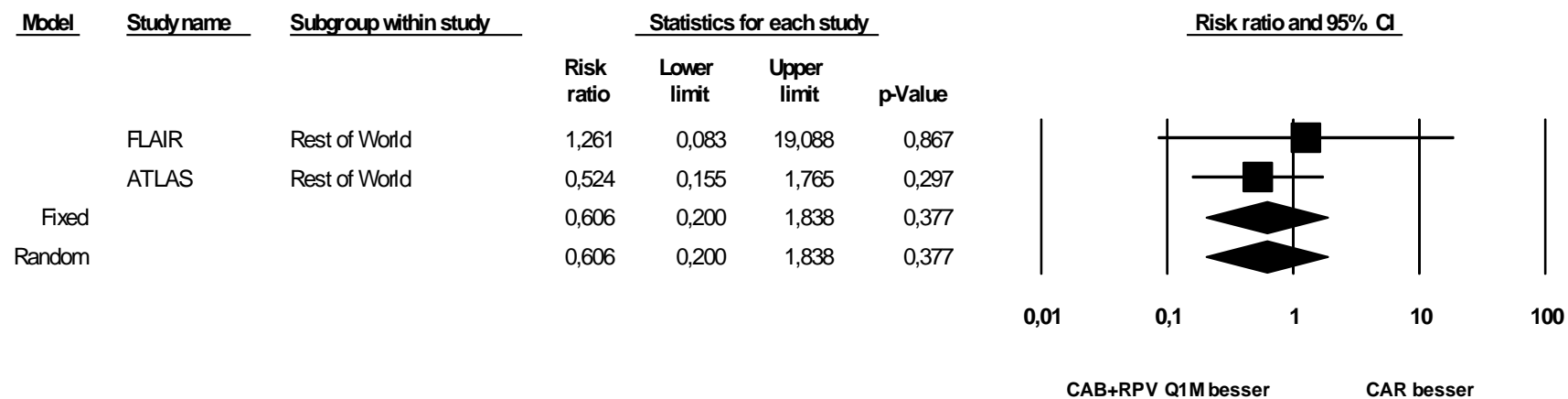


Abbildung 55: Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 48 aus RCT für indirekte Vergleiche; CAB + RPV Q1M versus CAR – Sonstige

Folgende Tabelle gibt schließlich einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für den indirekten Vergleich für die untersuchten Subgruppenfaktoren.

Tabelle 4-266: p-Werte der Interaktionstests des indirekten Vergleichs für unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 48 – aus RCT für indirekte Vergleiche

Subgruppenfaktor	Interaktions-p-Wert des indirekten Vergleichs^a
Alter	p=0,394
Geschlecht	p=0,440
Ethnizität	p=0,678
Region	p=0,242

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 48 – indirekte Vergleiche aus RCT

Für den Faktor Ethnizität liegt für ATLAS ein Beleg für Effektmodifikation vor ($p=0,020$). Die entsprechenden Subgruppenergebnisse sind in nachfolgender Tabelle dargestellt.

Tabelle 4-267: Subgruppenergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 – Studie ATLAS; 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					
ATLAS	214	207	9 (4)	3 (1)	2,90 [0,80; 10,57], $p=0,106$ 2,99 [0,80; 11,19], $p=0,105$ 2,76% [-0,39%; 5,90%], $p=0,086$
nicht-weiß					
ATLAS	94	101	4 (4)	10 (10)	0,43 [0,14; 1,32], $p=0,141$ 0,40 [1,22; 1,34], $p=0,138$ -5,65% [-12,76%; 1,47%], $p=0,120$
Quellen: Tabellen 3.24 in den jeweiligen Zusatzanalysen (Anhang 4-H und Anhang 4-I)					
Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q1M = einmal monatlich, CAR = current antiretroviral regimen, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz					

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-268: p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 – aus RCT für indirekte Vergleiche

Subgruppenfaktor	Interaktions-p-Wert der Meta-Analyse von FLAIR und ATLAS
Alter	p=0,889
Geschlecht	p=0,366
Ethnizität	p=0,519
Region	p=0,479

Quelle: eigene Berechnungen

Es liegen keine Belege auf Effektmodifikation in der meta-analytischen Betrachtung der Subgruppen vor. Daher werden keine Ergebnisse hierfür dargestellt.

Folgende Tabelle gibt schließlich einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für den indirekten Vergleich für die untersuchten Subgruppenfaktoren.

Tabelle 4-269: p-Werte der Interaktionstests des indirekten Vergleichs für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 48 – aus RCT für indirekte Vergleiche

Subgruppenfaktor	Interaktions-p-Wert des indirekten Vergleichs ^a
Alter	p=0,231
Geschlecht	p=0,180
Ethnizität	p=0,861
Region	p=0,582

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 48, die zum Therapieabbruch geführt hatten – indirekte Vergleiche aus RCT

Für den Faktor Region liegt für ATLAS ein Beleg für Effektmodifikation vor ($p=0,036$). Die entsprechenden Subgruppenergebnisse sind in nachfolgender Tabelle dargestellt.

Tabelle 4-270: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Therapieabbruch geführt hatten – Studie ATLAS; Subgruppe: Region – 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
Nordamerika					
ATLAS	93	107	2 (2)	4 (4)	0,58 [0,11; 3,07], $p=0,518$ 0,57 [0,10; 3,16], $p=0,517$ -1,59% [-6,24%; 3,06%], $p=0,503$
Europa					
ATLAS	145	146	7 (5)	1 (<1)	7,05 [0,88; 56,57], $p=0,066$ 7,36 [0,89; 60,56], $p=0,064$ 4,14% [0,41%; 7,88%], $p=0,030$
Sonstige					
ATLAS	70	55	4 (6)	0 (0)	NA NA NA
Quellen: Tabellen 3.25 in den jeweiligen Zusatzanalysen (Anhang 4-H und Anhang 4-I)					
Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q1M = einmal monatlich, CAR = current antiretroviral regimen, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz					

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-271: p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Therapieabbruch geführt hatten – aus RCT für indirekte Vergleiche

Subgruppenfaktor	Interaktions-p-Wert der Meta-Analyse von FLAIR und ATLAS
Alter	p=0,559
Geschlecht	p=0,164
Ethnizität	p=0,113
Region	p=0,207

Quelle: eigene Berechnungen

Es liegen keine Belege auf Effektmodifikation in der meta-analytischen Betrachtung der Subgruppen vor. Daher werden keine Ergebnisse hierfür dargestellt.

Folgende Tabelle gibt schließlich einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für den indirekten Vergleich für die untersuchten Subgruppenfaktoren.

Tabelle 4-272: p-Werte der Interaktionstests des indirekten Vergleichs für unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Therapieabbruch geführt hatten – aus RCT für indirekte Vergleiche

Subgruppenfaktor	Interaktions-p-Wert des indirekten Vergleichs^a
Alter	p=0,978
Geschlecht	p=0,305
Ethnizität	p=0,143
Region	p=0,176

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.

4.3.2.1.3.26.13 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Inzidenz von CDC Klasse 3 Ereignissen bis Woche 48 – indirekte Vergleiche aus RCT

Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten mit Ereignis in den Studien 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 48 – indirekte Vergleiche aus RCT

Für diesen Endpunkt werden im Folgenden die Raten pro Subgruppe im CAB + RPV Q1M Studienarm angegeben. Da eine Erfassung dieser Ereignisse lediglich in einem Studienarm sinnvoll ist, werden keine Interaktionstests gerechnet und auch keine Effektschätzer angegeben. Des Weiteren erfolgt keine Interpretation der Ergebnisse.

Tabelle 4-273: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Injektionsstelle bis Woche 48 – Studien FLAIR und ATLAS; alle Subgruppen – aus RCT für indirekte Vergleiche

Studien FLAIR & ATLAS	Anzahl der Patienten mit Ereignis n/N (%)
Studienarm	CAB+RPV Q1M
Alter: < 35 Jahre	
FLAIR	120/143 (84%)
ATLAS	63/80 (79%)
Alter: 35 bis < 50 Jahre	
FLAIR	90/107 (84%)
ATLAS	135/162 (83%)
Alter: ≥ 50 Jahre	
FLAIR	29/33 (88%)
ATLAS	52/66 (79%)
Geschlecht: weiblich	
FLAIR	50/63 (79%)
ATLAS	78/99 (79%)
Geschlecht: männlich	
FLAIR	189/220 (86%)
ATLAS	172/209 (82%)
Ethnizität: weiß	
FLAIR	189/216 (88%)
ATLAS	181/214 (85%)
Ethnizität: nicht-weiß	
FLAIR	50/67 (75%)
ATLAS	69/94 (73%)
Region: Nordamerika	
FLAIR	39/47 (83%)
ATLAS	74/93 (80%)
Region: Europa	
FLAIR	187/213 (88%)
ATLAS	123/145 (76%)

Region: Sonstige	
FLAIR	13/23 (57%)
ATLAS	53/70 (76%)
Baseline Viruslast: < 100.000 Kopien/ml	
FLAIR	196/227 (86%)
Baseline Viruslast: ≥ 100.000 Kopien/ml	
FLAIR	43/56 (77%)
Baseline Third Agent: PI	
ATLAS	41/51 (80%)
Baseline Third Agent: INI	
ATLAS	84/102 (82%)
Baseline Third Agent: NNRTI	
ATLAS	125/155 (81%)
Quellen: Tabellen 3.05 in den jeweiligen Zusatzanalysen (Anhang 4-H und Anhang 4-I)	
Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q1M = einmal monatlich	

4.3.2.1.3.26.15 Subgruppenanalysen für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatotoxizität bis Woche 48 – indirekte Vergleiche aus RCT

Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten mit Ereignis in den Studien 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 48 – indirekte Vergleiche aus RCT

Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten mit Ereignis in den Studien 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 48 – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die Faktoren Alter und Geschlecht liegt für FLAIR jeweils ein Beleg für Effektmodifikation vor ($p=0,049$ bzw. $p=0,021$). Die entsprechenden Subgruppenergebnisse sind in den nachfolgenden Tabellen dargestellt.

Tabelle 4-274: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag bis Woche 48 – Studie FLAIR; Subgruppe: Alter – 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
< 35 Jahre					
FLAIR	143	145	7 (5)	4 (3)	1,77 [0,53; 5,93], $p=0,352$ 1,81 [0,52; 6,34], $p=0,351$ 2,14% [-2,29%; 6,57%], $p=0,344$
35 bis < 50 Jahre					
FLAIR	107	109	5 (5)	3 (3)	1,70 [0,42; 6,93], $p=0,352$ 1,73 [0,40; 7,44], $p=0,351$ 1,92% [-3,12%; 6,96%], $p=0,344$
≥ 50 Jahre					
FLAIR	33	29	0 (0)	3 (29)	NA NA NA
Quellen: Tabellen 3.08 in den Zusatzanalysen (Anhang 4-H und Anhang 4-I)					
Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q1M = einmal monatlich, CAR = current antiretroviral regimen, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz, NA = nicht auswertbar					

Tabelle 4-275: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag bis Woche 48 – 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	63	64	0 (0)	3 (5)	NA NA -6,87% [-32,64%; 18,90%], p=0,601
Männlich					
FLAIR	220	219	12 (5)	7 (3)	1,71 [0,68; 4,25], p=0,251 1,75 [0,67; 4,53], p=0,250 2,26% [-1,54%; 6,06%], p=0,244
Quellen: Tabellen 3.08 in den Zusatzanalysen (Anhang 4-H und Anhang 4-I)					
Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q1M = einmal monatlich, CAR = current antiretroviral regimen, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz, NA = nicht auswertbar					

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-276: p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag bis Woche 48 – aus RCT für indirekte Vergleiche

Subgruppenfaktor	Interaktions-p-Wert der Meta-Analyse von FLAIR und ATLAS
Alter	p=0,786
Geschlecht	p=0,354
Ethnizität	p=0,565
Region	p=0,947

Quelle: eigene Berechnungen

Es liegen keine Belege auf Effektmodifikation in der meta-analytischen Betrachtung der Subgruppen vor. Daher werden keine Ergebnisse hierfür dargestellt.

Folgende Tabelle gibt schließlich einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für den indirekten Vergleich für die untersuchten Subgruppenfaktoren.

Tabelle 4-277: p-Werte der Interaktionstests des indirekten Vergleichs für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag bis Woche 48 – aus RCT für indirekte Vergleiche

Subgruppenfaktor	Interaktions-p-Wert des indirekten Vergleichs ^a
Alter	p=0,984
Geschlecht	p=0,327
Ethnizität	p=0,058
Region	p=0,0499

Quelle: eigene Berechnungen

^a p-Wert der Q-Statistik

Für den Subgruppenfaktor Region liegt ein statistisch signifikanter Interaktions-p-Wert vor. Die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in den Subgruppen werden im Folgenden dargestellt.

Tabelle 4-278: Ergebnis des indirekten Vergleichs für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag bis Woche 48; Subgruppen: Region - aus RCT für indirekte Vergleiche

	Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert
Nordamerika	
CAB+RPV Q2M vs. CAB+RPV Q1M^a	0,57 [0,15; 2,24] p=0,422
CAB+RPV Q1M vs. CAR^b	1,87 [0,58 ; 6,03] p=0,295
indirekter Vergleich: CAB+RPV Q2M vs. CAR	1,07 [0,18; 6,45] p=0,941
Europa	
CAB+RPV Q2M vs. CAB+RPV Q1M^a	0,31 [0,06; 1,53] p=0,151
CAB+RPV Q1M vs. CAR^b	1,46 [0,64 ; 3,32] p=0,372
indirekter Vergleich: CAB+RPV Q2M vs. CAR	0,46 [0,08; 2,72] p=0,388
Sonstige	
CAB+RPV Q2M vs. CAB+RPV Q1M^a	0,63 [0,15; 2,64] p=0,528
CAB+RPV Q1M vs. CAR^b	1,75 [0,44 ; 6,96] p=0,426
indirekter Vergleich: CAB+RPV Q2M vs. CAR	1,11 [0,15; 8,07] p=0,922
^a Ergebnis der Studie ATLAS-2M	
^b Ergebnis der Meta-Analyse mit festen Effekten der Studien FLAIR und ATLAS	
Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q2M = einmal alle zwei Monate, Q1M = einmal monatlich, CAR = current antiretroviral regimen, KI = Konfidenzintervall	

Während sich für Europa ein numerischer Trend zugunsten von CAB + RPV Q2M zeigt, liegt der numerische Trend für Nordamerika und die „sonstigen“ Regionen zugunsten von CAR. Für keine der Subgruppen liegt ein statistisch signifikanter Unterschied vor.

Der Effekt des indirekten Vergleichs für das Gesamtkollektiv war ebenfalls nicht statistisch signifikant.

4.3.2.1.3.26.18 Subgruppenanalysen für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Verlängerung bis Woche 48 – indirekte Vergleiche aus RCT

Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten mit Ereignis in den Studien 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 48 – indirekte Vergleiche aus RCT

Für keine der beiden Studien liegen auf Einzelstudien Ebene Belege für Effektmodifikation vor. Es werden daher keine Subgruppenergebnisse für die Einzelstudien dargestellt.

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-279: p-Werte der meta-analytischen Interaktionstests für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropsychiatrische Ereignisse bis Woche 48 – aus RCT für indirekte Vergleiche

Subgruppenfaktor	Interaktions-p-Wert der Meta-Analyse von FLAIR und ATLAS
Alter	p=0,867
Geschlecht	p=0,990
Ethnizität	p=0,373
Region	p=0,252

Quelle: eigene Berechnungen

Es liegen keine Belege auf Effektmodifikation in der meta-analytischen Betrachtung der Subgruppen vor. Daher werden keine Ergebnisse hierfür dargestellt.

Folgende Tabelle gibt schließlich einen Überblick über die p-Werte der Interaktionstests für den indirekten Vergleich für die untersuchten Subgruppenfaktoren.

Tabelle 4-280: p-Werte der Interaktionstests des indirekten Vergleichs für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropsychiatrische Ereignisse bis Woche 48 – aus RCT für indirekte Vergleiche

Subgruppenfaktor	Interaktions-p-Wert des indirekten Vergleichs ^a
Alter	p=0,710
Geschlecht	p=0,140
Ethnizität	p=0,065
Region	p=0,206

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 48 – indirekte Vergleiche aus RCT

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

4.3.2.1.3.26.21 Subgruppenanalysen für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gewichtszunahme bis Woche 48 – indirekte Vergleiche aus RCT

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

4.3.2.1.3.26.22 Subgruppenanalysen für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Rhabdomyolyse bis Woche 48 – indirekte Vergleiche aus RCT

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

4.3.2.1.3.26.23 Subgruppenanalysen für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Pankreatitis bis Woche 48 – indirekte Vergleiche aus RCT

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

4.3.2.1.3.26.24 Subgruppenanalysen für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ereignisse, die den Kreatinin-Spiegel beeinflussen, bis Woche 48 – indirekte Vergleiche aus RCT

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

4.3.2.1.3.26.25 Subgruppenanalysen für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ereignisse bzgl. der Sicherheit bei Schwangerschaft bis Woche 48 – indirekte Vergleiche aus RCT

Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten mit Ereignis in den Studien 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 4-281: Übersicht der Studien inkl. der zugehörigen Quellen zur Bewertung des Zusatznutzens

Studie	verfügbare Quellen			
	Studienberichte	Registereinträge	Publikationen	Zusatzanalysen
FLAIR	(38)	(34, 35)	(39)	(21) bzw. Anhang 4-H
ATLAS	(40)	(36, 37)	(41)	(20) bzw. Anhang 4-I
ATLAS-2M	(31)	(29, 30)	(32)	(26) 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 4-282: 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 4-283: 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 4-284: 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 4-285: 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 4-286: 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 4-287: 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 dreier RCT (eine RCT „CAB + RPV Q2M“ vs. „CAB + RPV Q1M“, zwei RCT „CAB + RPV Q1M“ vs. CAR) beruht, die von hoher Qualität sind. Alle drei 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 Rilpivirin LA (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.

Evidenzstufe:

Der Nachweis für den Zusatznutzen beruht auf den Ergebnissen eines indirekten Vergleichs dreier RCT (ATLAS-2M, FLAIR und ATLAS). Die RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ATLAS-2M) ist von Evidenzgrad Ib, die Meta-Analyse der beiden Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie als Komparator (ATLAS, FLAIR) entspricht dem höchsten Evidenzgrad Ia. 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.

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

Tabelle 4-288: 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 48	RR: 1,01 [0,95; 1,06], p=0,831	Zusatznutzen nicht belegt
Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 48	RR: 1,10 [0,24; 4,91], p=0,905	Zusatznutzen nicht belegt
Veränderung der CD4+ Zellzahl zu Woche 48	Hedges' g: -0,07 [-0,27; 0,13], p=0,497	Zusatznutzen nicht belegt
Veränderung des HAT-QoL zu Woche 48		
Life Satisfaction Total Score	Hedges' g: 0,03 [-0,16; 0,23], p=0,732	Zusatznutzen nicht belegt
HIV Medication Total Score	- ^c	Zusatznutzen nicht belegt
Disclosure Worries Total Score	- ^c	Zusatznutzen nicht belegt
Veränderung des HIVTSQ-Score zu Woche 48	- ^c	Zusatznutzen nicht belegt
Mortalität bis Woche 48	wegen sehr weniger Ereignisse kein indirekter Vergleich durchgeführt	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48	- ^c	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 48 ^b		
SOC: General disorders and administration site conditions	RR: 10,40 [7,85; 13,77], p<0,001	Zusatznutzen nicht belegt ^d
PT: Asthenia	RR: 24,65 [3,74; 162,36], p=0,001	Zusatznutzen nicht belegt ^e
PT: Myalgia	RR: 3,85 [1,10; 13,52], p=0,036	Zusatznutzen nicht belegt ^e
SOC: Nervous system disorders	RR: 1,63 [1,03; 2,57], p=0,037	Zusatznutzen nicht belegt ^f
PT: Dizziness	RR: 3,37 [1,06; 10,74], p=0,039	Zusatznutzen nicht belegt ^e
weiblich	RR: 0,20 [0,01; 4,74], p=0,321	
männlich	RR: 7,03 [1,60; 30,83], p=0,010	
Nordamerika	RR: 22,56 [2,59; 196,55], p=0,005	
Europa	RR: 1,88 [0,31; 11,39], p=0,493	
Sonstige	RR: 0,11 [0,004; 2,84], p=0,184	

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

SOC: Injury, poisoning and procedural complications	RR: 0,53 [0,32; 0,90], p=0,017	Zusatznutzen nicht belegt ^f
SOC: Immune system disorders	RR: 3,91 [1,04; 14,66], p=0,043	Zusatznutzen nicht belegt ^f
Unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 48	RR: 1,20 [0,62; 2,29], p=0,591	Zusatznutzen nicht belegt
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 48	RR: 1,91 [0,77; 4,73], p=0,159	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Therapieabbruch geführt hatten	RR: 2,00 [0,63; 6,36], p=0,242	Zusatznutzen nicht belegt
Inzidenz von CDC Klasse 3 Ereignissen bis Woche 48	wegen sehr weniger Ereignisse kein indirekter Vergleich durchgeführt	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Reaktionen an der Injektionsstelle	kein indirekter Vergleich durchgeführt	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Hepatotoxizität	wegen sehr weniger Ereignisse kein indirekter Vergleich durchgeführt	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Hypersensitivitätsreaktionen	wegen sehr weniger Ereignisse kein indirekter Vergleich durchgeführt	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Hautausschlag	Nordamerika Europa Sonstige RR: 0,81 [0,29; 2,27], p=0,691 RR: 1,07 [0,18; 6,45], p=0,941 RR: 0,46 [0,08; 2,72], p=0,388 RR: 1,11 [0,15; 8,07], p=0,922	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: QT-Verlängerung	wegen sehr weniger Ereignisse kein indirekter Vergleich durchgeführt	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Neuropsychiatrische Ereignisse	RR: 0,97 [0,56; 1,68], p=0,905	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Krämpfe	wegen sehr weniger Ereignisse kein indirekter Vergleich durchgeführt	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Gewichtszunahme	wegen sehr weniger Ereignisse kein indirekter Vergleich durchgeführt	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Rhabdomyolyse	wegen sehr weniger Ereignisse kein indirekter Vergleich durchgeführt	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Pankreatitis	wegen sehr weniger Ereignisse kein indirekter Vergleich durchgeführt	Zusatznutzen nicht belegt

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

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Ereignisse, die den Kreatininspiegel beeinflussen	wegen sehr weniger Ereignisse kein indirekter Vergleich durchgeführt	Zusatznutzen nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 48: Ereignisse bzgl. der Sicherheit bei Schwangerschaft	wegen sehr weniger Ereignisse kein indirekter Vergleich durchgeführt	Zusatznutzen nicht belegt
<p>^a adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher über den gemeinsamen Brückenkomparator "CAB+RPV Q1M"</p> <p>^b Es werden diejenigen SOC bzw. PT dargestellt, deren Ergebnis auf Ebene der Gesamtstudienpopulation statistisch signifikant ist.</p> <p>^c Das Ergebnis des indirekten Vergleichs ist nicht sinnvoll zu interpretieren, da in der Meta-Analyse von FLAIR und ATLAS hohe Heterogenität vorliegt.</p> <p>^d Erläuterungen zur Einschätzung siehe Text</p> <p>^e Statistisch signifikante Ergebnisse auf PT-Ebene werden nicht im Sinne eines Zusatznutzenbelegs interpretiert, sofern der PT zu einer SOC gehört, die unabhängig bewertet ist bzw. das dazugehörige SOC ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis zeigt</p> <p>^f Einschätzung auf Basis „nicht schwerwiegender Nebenwirkungen“</p> <p>Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q2M = einmal alle zwei Monate, Q1M = monatlich, CAR = current antiretroviral regimen, RR = relatives Risiko, HAT-QoL = HIV/AIDS Targeted Quality of Life, HIVTSQ = HIV Treatment Satisfaction Questionnaire, SOC = System Organ Class, PT = Preferred Term</p>		

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 48“ bewertet. Für diesen Endpunkt bestand in den beiden Studien ATLAS und 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 in beiden Studien 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.

Auch in der Studie ATLAS-2M konnte nach 48 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 RPV LA (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV Q2M) gezeigt, dass das primäre HIV-Therapieziel bei Umstellung auf dieses neuartige, langwirksame Therapieregime über 48 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 Endpunktes „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 erhoben und hier 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 RPV LA (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV Q2M) nicht belegt** ist.

Mortalität:

Es traten in allen drei bewertungsrelevanten Studien nur sehr wenige Todesfälle auf, die insgesamt auch keinerlei Anhaltspunkt für Unterschiede zwischen den Therapien ergeben. Es erübrigte sich damit, sowohl eine Meta-Analyse der Studien ATLAS und FLAIR durchzuführen und auch der indirekte Vergleich war für die Beurteilung nicht erforderlich. Ein **Zusatznutzen für das Arzneimittel RPV LA (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 generell zwischen dem zu bewertenden neuen Arzneimittel RPV LA (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 statistisch signifikanten 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.

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 RPV LA (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV Q2M) gesehen. Diese Unterschiede waren jedoch entweder per se nicht in der Größe, um einen Zusatznutzen oder geringeren Nutzen zu belegen oder sie waren auf PT-Ebene Ereignisse, die weit über 90 % maximal vom Schweregrad 2 waren. Von daher kann nach Auffassung von ViiV Healthcare aus diesen punktuellen Ergebnissen kein Beleg für einen Zusatznutzen (oder das Vorhandensein eines geringeren Nutzens) abgeleitet werden.

Lediglich bezüglich der Ereigniskategorien unerwünschter Ereignisse im Zusammenhang mit den zweimonatlichen Injektionen des neuartigen Arzneimittels RPV LA (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV Q2M), die unter der SOC „*General disorders and administration site disorders*“ kodiert werden und separat unter der Kategorie „unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ dargestellt wurden, ergab sich ein sehr deutlicher Unterschied. Dieser ist strukturell bedingt, da bezüglich der oralen ART solche Ereignisse natürlich nicht auftreten können.

Diese unerwünschten Ereignisse und Reaktionen an der Injektionsstelle traten insgesamt zwar häufig auf. Sie waren jedoch zu > 95 % der Ereignisse maximal vom Schweregrad 2, in keinem einzigen Fall schwerwiegend und sie bildeten sich in ca. 94 % der Ereignisse innerhalb von 14 Tagen zurück. Nur in ca. 1 % der Patienten führten diese Ereignisse zum Studienabbruch. Diese Bewertung 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 % bzw. 86 % der Patienten in ATLAS diese nach 48 Wochen Behandlungsdauer als „komplett akzeptabel“ bzw. „sehr akzeptabel“ ein, in FLAIR waren dies 86 % bzw. 84 %. 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 noch deutlich, was ebenfalls dafür spricht, dass die Patienten die Reaktionen an der Injektionsstelle insbesondere bei längerfristiger Applikation tatsächlich als sehr wenig belastend empfanden.

Der indirekte Vergleich bezüglich der Kategorie unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse „Reaktionen an der Injektionsstelle“ konnte nicht durchgeführt werden, da wegen der oben genannten Strukturunterschiede die Meta-Analyse (mit folglich keinen Ereignissen im Vergleichsarm) nicht berechnet werden konnte. Für die SOC „*General disorders and administration site disorders*“ ist die statistische Analyse inkl. Meta-Analyse für ATLAS und FLAIR und dem indirekten Vergleich durchführbar, da auch weitere, nicht mit Reaktionen der Injektionsstelle unmittelbar oder mittelbar im Zusammenhang stehende unerwünschte Ereignisse (auf PT-Ebene), in diese SOC kodiert werden können. Somit treten hier auch unter der zVT Ereignisse auf, und der Schätzer ist deswegen berechenbar. Aus dem dargestellten Ergebnis ist diesbezüglich zunächst ein Beleg für einen geringeren Nutzen für das neue Arzneimittel RPV LA (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV Q2M) erkennbar.

In der Gesamtschau dieser Ereignisse, insbesondere unter Beachtung der dargestellten Charakteristika als nicht-schwere unerwünschte Ereignisse, die sich weitgehend innerhalb von 14 Tagen zurückbilden, ist kein geringerer Nutzen des neuen Arzneimittels RPV LA (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV Q2M) im Vergleich zur zVT begründet. Dies bestätigen nachdrücklich auch die zusätzlichen Angaben des Patienten zur Akzeptabilität der Schmerzen und Reaktionen an der Injektionsstelle (PIN-Fragebogen, wie zuvor ausgeführt) und 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. Deshalb schätzt ViiV Healthcare ein, dass bezüglich der **Sicherheit/Verträglichkeit ein Zusatznutzen nicht belegt** ist.

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 Rilpivirin LA (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 Rilpivirin LA (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 Rilpivirin LA 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 „seltener Dosierungen“ angegeben. Speziell in Deutschland gaben von 120 befragten HIV-Patienten 45,8 % eine Präferenz für „seltener/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 RPV LA 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 oraler ART möglich ist.

Die in den Studien ATLAS bzw. FLAIR mit 86 % bzw. 91 % einheitlich sehr hohe Patientenpräferenz für die monatliche Injektion von CAB + RPV gegenüber der oralen ART 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 Rilpivirin LA (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 Rilpivirin LA (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV Q2M) finden jedoch auch für diese Patientenpopulation Anwendung. Daher liegt für Rilpivirin LA (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 Rilpivirin LA im Rahmen des neuartige 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 4-289: 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 Rilpivirin LA (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV Q2M) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie CAR vor. Aufgrund dreier 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. Alle 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 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). 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)

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.

(Burzykowski 2006¹⁹) 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 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Der Endpunkt zum virologischen Ansprechen (Viruslast < 50 Kopien/ml) gilt im vorliegenden Anwendungsgebiet als validierter Surrogatparameter, der von daher unmittelbare Patientenrelevanz besitzt. Dies wurde vom G-BA in mehreren Beschlüssen zu früheren Nutzenbewertungen anerkannt. (bspw. (9)).

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.

4.6 Referenzliste

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

1. 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 Rekambys - Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels 2021.
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 2018/19. 2018.
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. DerSimonian, R, Laird, N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials.* 1986;7(3):177-88.
20. ViiV Healthcare. Zusatzanalysen der Studie ATLAS (201585). 2020.
21. ViiV Healthcare. Zusatzanalysen der Studie FLAIR (201584). 2020.
22. Higgins, JP, Thompson, SG, Deeks, JJ, et al. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ.* 2003;327:557-60.
23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen IQWiG. 2020. Allgemeine Methoden Version 6.0 vom 05.11.2020; Abrufbar unter: <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html> [Zugriff am: 12.01.2021].
24. Knapp, G, Hartung, J. Improved tests for a random effects meta-regression with a single covariate. *Stat Med.* 2003;22(17):2693-710.
25. Veroniki, AA, Jackson, D, Viechtbauer, W, et al. Methods to estimate the between-study variance and its uncertainty in meta-analysis. *Res Synth Methods.* 2016;7(1):55-79.
26. ViiV Healthcare. Zusatzanalysen der Studie ATLAS-2M (207966). 2020.
27. 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.
28. 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.
29. 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: 11.01.2021].
30. 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: 11.01.2021].

31. 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 48 CSR. Version vom 19.12.2019. 2019.

32. 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.

33. ViiV Healthcare. Integrated Summary of Efficacy and Safety. Appendix 14.1: SQM for AESI identification. 2018.

34. 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: 11.01.2021].

35. 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: 11.01.2021].

36. 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: 11.01.2021].

37. 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: 11.01.2021].

38. 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 48 - primary endpoint. Version vom 05.03.2019. 2019.

39. Orkin, C, Arasteh, K, Górgolas Hernández-Mora, 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.
40. ViiV Healthcare. Studienbericht ATLAS (201585): 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: week 48 - primary endpoint. Version vom 09.01.2019. 2019.
41. Swindells, S, Andrade-Villanueva, J-F, Richmond, GJ, et al. Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of HIV-1 Suppression. *The New England journal of medicine*. 2020;382(12):1112-23.
42. ViiV Healthcare. Forest-Plots der Meta-Analysen der Studien FLAIR und ATLAS für unerwünschte Ereignisse auf SOC- und PT-Ebene. 2020.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

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	11.01.2021	
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*	161
S2	GSK1265744* OR "GSK 1265744*" OR "GSK-1265744*" OR GSK744 OR "GSK-744" OR "GSK 744"	41
S3	RN(1051375-10-0) OR "1051375-10-0"	0
S4	vocabria	0
S5	S1 OR S2 OR S3 OR S4	174
S6	rilpivirin*	784
S7	MESH.EXACT.EXPLODE("Rilpivirine")	378
S8	TMC278 OR "TMC 278" OR "TMC-278" OR R278474 OR "R278474" OR "R-278474"	70
S9	RN(500287-72-9) OR"500287-72-9"	0
S10	rekambys	0
S11	S6 OR S7 OR S8 OR S9 OR S10	791
S12	S5 AND S11	69
S13	DTYPE("randomized controlled trial")	521563
S14	randomised OR randomized	946155
S15	placebo	243196
S16	S13 OR S14 OR S15	1017295
S17	MESH.EXACT.EXPLODE("Animals") NOT MESH.EXACT.EXPLODE("HUMANS")	4776193
S18	S16 NOT S17	973932
S19	S12 AND S18	21

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	ProQuest Dialog	
Datum der Suche	11.01.2021	
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*	393
S21	EMB.EXACT.EXPLODE("cabotegravir")	377
S22	GSK1265744* OR "GSK 1265744*" OR "GSK-1265744*" OR GSK744 OR "GSK-744" OR "GSK 744"	105
S23	RN(1051375-10-0) OR "1051375-10-0"	347
S24	vocabria	1
S25	S20 OR S21 OR S22 OR S23 OR S24	434
S26	rilpivirin*	2848
S27	EMB.EXACT.EXPLODE("rilpivirine")	2439
S28	TMC278 OR "TMC278" OR "TMC-278" OR R278474 OR "R278474" OR "R-278474"	299
S29	RN(500287-72-9) OR "500287-72-9"	2134
S30	rekambys	1
S31	S26 OR S27 OR S28 OR S29 OR S30	2850
S32	S25 AND S31	218
S33	EMB.EXACT.EXPLODE("dolutegravir plus rilpivirine")	101
S34	S32 OR S33	311
S35	pub(random*) OR ab(random*) OR ti(random*)	1630148
S36	pub(double NEAR/1blind*) OR ab(doubleNEAR/1 blind*) OR ti(double NEAR/1 blind*)	221822
S37	placebo*	479656
S38	EMB.EXACT.EXPLODE("placebo")	400037
S39	S35 OR S36 OR S37 OR S38	1903390
S40	S34 AND S39	61
S41	S19 OR S40	82
S42	S19 OR S40	72 ^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	11.01.2021	
Zeitsegment	keine zeitliche Einschränkung	
Suchfilter	keine Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	(cabotegravir)	67
#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	83
#6	(rilpivirin*)	301
#7	(TMC278 OR "TMC-278" OR R278474 OR "R-278474")	50
#8	MeSH descriptor: [Rilpivirine] explode all trees	107
#9	("500287-72-9")	11
#10	(rekambys)	0
#11	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	304
#12	#5 AND #11	41

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	ProQuest Dialog	
Datum der Suche	11.01.2021	
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*	161
S2	GSK1265744* OR "GSK 1265744*" OR "GSK-1265744*" OR GSK744 OR "GSK-744" OR "GSK 744"	41
S3	RN(1051375-10-0) OR "1051375-10-0"	0
S4	vocabria	0
S5	S1 OR S2 OR S3 OR S4	174
S6	rilpivirin*	784
S7	MESH.EXACT.EXPLODE("Rilpivirine")	378
S8	TMC278 OR "TMC 278" OR "TMC-278" OR R278474 OR "R278474" OR "R-278474"	70
S9	RN(500287-72-9) OR"500287-72-9"	0
S10	rekambys	0
S11	S6 OR S7 OR S8 OR S9 OR S10	791
S12	S5 AND S11	69
S13	DTYPE("randomized controlled trial")	521563
S14	randomised OR randomized	946155
S15	placebo	243196
S16	S13 OR S14 OR S15	1017295
S17	MESH.EXACT.EXPLODE("Animals") NOT MESH.EXACT.EXPLODE("HUMANS")	4776193
S18	S16 NOT S17	973932
S19	S12 AND S18	21

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	ProQuest Dialog	
Datum der Suche	11.01.2021	
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*	393
S21	EMB.EXACT.EXPLODE("cabotegravir")	377
S22	GSK1265744* OR "GSK 1265744*" OR "GSK-1265744*" OR GSK744 OR "GSK-744" OR "GSK 744"	105
S23	RN(1051375-10-0) OR "1051375-10-0"	347
S24	vocabria	1
S25	S20 OR S21 OR S22 OR S23 OR S24	434
S26	rilpivirin*	2848
S27	EMB.EXACT.EXPLODE("rilpivirine")	2439
S28	TMC278 OR "TMC278" OR "TMC-278" OR R278474 OR "R278474" OR "R-278474"	299
S29	RN(500287-72-9) OR "500287-72-9"	2134
S30	rekambys	1
S31	S26 OR S27 OR S28 OR S29 OR S30	2850
S32	S25 AND S31	218
S33	EMB.EXACT.EXPLODE("dolutegravir plus rilpivirine")	101
S34	S32 OR S33	311
S35	pub(random*) OR ab(random*) OR ti(random*)	1630148
S36	pub(double NEAR/1blind*) OR ab(doubleNEAR/1 blind*) OR ti(double NEAR/1 blind*)	221822
S37	placebo*	479656
S38	EMB.EXACT.EXPLODE("placebo")	400037
S39	S35 OR S36 OR S37 OR S38	1903390
S40	S34 AND S39	61
S41	S19 OR S40	82
S42	S19 OR S40	72 ^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	11.01.2021	
Zeitsegment	keine zeitliche Einschränkung	
Suchfilter	keine Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	(cabotegravir)	67
#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	83
#6	(rilpivirin*)	301
#7	(TMC278 OR "TMC-278" OR R278474 OR "R-278474")	50
#8	MeSH descriptor: [Rilpivirine] explode all trees	107
#9	("500287-72-9")	11
#10	(rekambys)	0
#11	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	304
#12	#5 AND #11	41

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	11.01.2021
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	11.01.2021
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	12.01.2021
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	11.01.2021
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	11.01.2021
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	12.01.2021
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.	A2
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.	A2
3.	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-C2: Suche nach RCT für indirekte VergleicheListe 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.	A2
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.	A2
4.	Thornhill, J, Orkin, C. Long-acting injectable HIV therapies: the next frontier. Current opinion in infectious diseases. 2021;34(1):8-15.	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/ACTRN1260800051347.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 VergleicheListe 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 4-290 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 4-290 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-290 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ATLAS-2M

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere 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.

<p>3b</p>	<p>Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung</p>	<p>Amendment 1 (14.09.2017): Aktualisieren der Fallzahlplanung sowie kleinere redaktionelle Änderungen.</p> <p>Amendment 2 (03.07.2018): Folgende Änderungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 <i>Health Outcomes</i> 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. <p>Amendment 3 (21.05.2020):</p>
------------------	--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Hinzufügen von Informationen bzgl. COVID-19, damit die Studienweiterführung während der Pandemie gewährleistet ist.</p> <p>Amendment 4 (05.05.2020): Erweiterung des randomisierten Studiendesigns auf 152 Wochen. Anpassung aller nötigen Textpassagen hierfür.</p>
4	Probanden / Patienten	

4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Patienten sind für die Studienteilnahme geeignet, falls sie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>Einschlusskriterien (alle Patienten):</p> <ol style="list-style-type: none"> 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. <p>Einschlusskriterien (Patienten, die <u>nicht</u> an ATLAS teilgenommen hatten):</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 <ul style="list-style-type: none"> • INI
----	--	---

		<ul style="list-style-type: none"> • NNRTI oder • PI geboostert bzw. Atazanavir nicht-geboostert (ein Switch innerhalb dieser Klasse aufgrund von Sicherheitsbedenken war erlaubt). <p>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.</p> <p>7) Viruslast < 50 Kopien/ml bei Screening.</p> <p>Einschlusskriterien (Patienten, die zuvor an ATLAS teilgenommen hatten):</p> <p>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.</p> <p>9) Viruslast < 50 Kopien/ml bei Screening.</p> <p>Ausschlusskriterien (Patienten, die <u>nicht</u> an ATLAS teilgenommen hatten):</p> <p>1) Während der 6 Monate vor Screening ein Viruslast-Wert \geq 50 Kopien/ml im Plasma.</p> <p>2) Während des 6-12 monatigen Intervalls vor Screening ein Viruslast-Wert > 200 Kopien/ml bzw. mind. zwei Werte \geq 50 Kopien/ml im Plasma.</p> <p>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.</p> <p>4) Jedweder Wechsel auf eine <i>second line</i> Therapie aufgrund von virologischem Versagen.</p> <p>5) Jedwede Mono- oder Dualtherapie gegen HIV-1 in der Vorgeschichte.</p> <p>6) Patienten, die aktuell an einer anderen Studie teilnehmen bzw. für die Teilnahme einer solchen vorgesehen sind (außer ATLAS).</p>
--	--	---

		<p>Ausschlusskriterien (Patienten, die zuvor an ATLAS teilgenommen hatten):</p> <p>7) Während der Teilnahme an ATLAS mind. zwei aufeinanderfolgende Viruslast-Werte ≥ 50 Kopien/ml im Plasma.</p> <p>8) Während der Teilnahme an ATLAS mind. ein Viruslast-Wert ≥ 200 Kopien/ml im Plasma.</p> <p>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.</p> <p>Ausschlusskriterien (alle Patienten):</p> <p>10) Frauen, die schwanger oder stillend sind oder die dies während der Studiendauer planen zu werden.</p> <p>11) Jedwede Anzeichen einer aktiven CDC Klasse 3 Erkrankung (außer Kaposi's Sarkom ohne systemischer Therapie oder frühere/aktuelle CDC4+ Zellzahl < 200 Zellen/mm³).</p> <p>12) Patienten mit moderater bzw. schwerer Verschlechterung der Leberfunktion.</p> <p>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.</p> <p>14) Patienten mit einem hohen Risiko Krämpfe zu haben.</p> <p>15) Patienten mit einer unbehandelten sekundären oder tertiären Syphilis-Infektion.</p> <p>16) Patienten mit einem erhöhten suizidalen Risiko nach Einschätzung des Prüfarztes.</p> <p>17) Patienten mit einem Tattoo oder einer dermatologischen Zustand, welcher die Beurteilung von Injektionsreaktionen an der Einstichstelle beeinflusst.</p>
--	--	---

		<p>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).</p> <p>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.</p> <p>20) Patienten mit einer Hepatitis C Koinfektion dürfen eingeschlossen werden, falls:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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. <p>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).</p> <p>22) Frühere Leberzirrhose mit oder ohne viraler Hepatitis-Infektion.</p> <p>23) Bestehende oder klinisch relevante Pankreatitis.</p> <p>24) Klinisch bedeutsame kardiovaskuläre Erkrankung (kongestives Herzversagen, symptomatische Arrhythmie, Angina/Ischämie, Bypass-Operation, perkutane transluminale koronare Angioplastie oder andere klinisch bedeutsame Herzerkrankung).</p> <p>25) Bestehende Malignität (Ausnahme: kutanes Kaposi-Sarkom, Basalzellkarzinom, operiertes nichtinvasives Plattenepithelkarzinom der Haut, intraepitheliale Neoplasie der Zervix</p>
--	--	---

		<p>oder andere Malignitäten durch Einschätzung des Studienarztes und des Monitors).</p> <p>26) Jedweder Zustand, welcher nach Einschätzung durch den Prüfarzt einen Einfluss auf die Absorption, Verteilung, Metabolisierung oder die Ausscheidung der Studienmedikation beeinflusst.</p> <p>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.</p> <p>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).</p> <p>29) Hinweis auf Primärresistenzen basierend auf bekannten INI- oder NNRTI-Resistenzmutationen außer für K103N.</p> <p>30) Jedwede Laborabweichung von Grad 4.</p> <p>31) Jedwede akute Laborabweichung bei Screening, welche nach Einschätzung des Prüfarztes gegen eine Studienteilnahme spricht.</p> <p>32) Patienten mit geschätzter Kreatinin Clearance < 50 ml/min pro $1,73$ m² (CKD-EPI Methode).</p> <p>33) ALT $\geq 3 \times$ULN.</p> <p>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.</p> <p>35) Vorangegangene Behandlung folgender Therapien innerhalb der letzten 28 Tage vor Screening:</p>
--	--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Strahlentherapie, zytotoxische Chemotherapie, Tuberkulosetherapie (außer Isoniazid), Antikoagulanzen, Immunmodulatoren, die die Immunantwort verändern.</p> <p>36) Vorangegangene Impfung gegen HIV-1 innerhalb der letzten 90 Tage vor Screening.</p> <p>37) Behandlung mit einer Substanz gegen HIV-1 innerhalb der letzten 28 Tage vor Tag 1 (Ausnahme: Acyclovir/Valacyclovir).</p> <p>38) Einnahme von Medikation(en) gegen TdP.</p> <p>39) Aktuelle oder frühere Exposition mit Etravirin.</p> <p>40) Aktuelle Einnahme von Tiprnavir/Ritonavir oder Fosamprenavir/Ritonavir.</p> <p>41) Patienten, die eine Medikation erhalten, die laut Studienprotokoll nicht zulässig sind und Patienten, die nicht auf eine andere Medikation wechseln können/wollen.</p>
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	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>Gruppe 1: Patienten, die zuvor mit einer SOC (<i>standard of care</i>) ART behandelt wurden (inkl. derjenigen des CAR-Arms der ATLAS-Studie)</p> <p>Q1M-Arm:</p> <p>orale <i>Lead-in</i> Phase (4 Wochen):</p> <ul style="list-style-type: none"> • CAB: 1 × 30 mg Tablette einmal täglich, oral einzunehmen • RPV: 1 × 25 mg Tablette einmal täglich, oral einzunehmen <p>Beginn der Erhaltungsphase (einmalig nach 4 Wochen):</p> <ul style="list-style-type: none"> • CAB: 1 × 600 mg langwirksam, Injektion, intramuskulär • RPV: 1 × 900 mg langwirksam, Injektion, intramuskulär <p>Erhaltungsphase (ab Woche 8):</p> <ul style="list-style-type: none"> • CAB: 1 × 400 mg langwirksam, Injektion, intramuskulär, alle 4 Wochen • RPV: 1 × 600 mg langwirksam, Injektion, intramuskulär, alle 4 Wochen <p>Q2M-Arm:</p> <p>orale <i>Lead-in</i> Phase (4 Wochen):</p> <ul style="list-style-type: none"> • CAB: 1 × 30 mg Tablette einmal täglich, oral einzunehmen • RPV: 1 × 25 mg Tablette einmal täglich, oral einzunehmen <p>Beginn der Erhaltungsphase (einmalig nach 4 Wochen):</p> <ul style="list-style-type: none"> • CAB: 1 × 600 mg langwirksam, Injektion, intramuskulär • RPV: 1 × 900 mg langwirksam, Injektion, intramuskulär <p>Erhaltungsphase (ab Woche 8):</p> <ul style="list-style-type: none"> • CAB: 1 × 600 mg langwirksam, Injektion, intramuskulär, alle 8 Wochen • RPV: 1 × 900 mg langwirksam, Injektion, intramuskulär, alle 8 Wochen <p>Gruppe 2: Patienten, die zuvor in der ATLAS-Studie mit CAB+RPV i.m. monatlich behandelt wurden</p> <p>Q1M-Arm:</p>
---	---	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none">• CAB: 1 × 400 mg langwirksam, Injektion, intramuskulär, alle 4 Wochen• RPV: 1 × 600 mg langwirksam, Injektion, intramuskulär, alle 4 Wochen <p>Q2M-Arm:</p> <ul style="list-style-type: none">• 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	<p>primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit einer Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 48 <p>sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <i>HIV Treatment Satisfaction Questionnaire</i> (HIVTSQs und HIVTSQc), <i>HIV/AIDS Targeted Quality of Life</i> (HAT-QoL), <i>Chronic Treatment Acceptance Questionnaire</i> (ACCEPT), <i>Perception of Injection</i> (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	<ul style="list-style-type: none"> • 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, ACCEP, HAT-QoL] Varianzanalyse [HIVTSQc] Wilcoxon Vorzeichen-Rang-Test [PIN]
-----	---	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation												
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Folgende Subgruppen wurden für den primären Endpunkt analysiert (und auch für den sekundären Endpunkt Viruslast < 50 Kopien/ml): <ul style="list-style-type: none"> • 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 												
Resultate														
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)													
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die <ul style="list-style-type: none"> a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden 	siehe auch Flussdiagramm im Anschluss an diese Tabelle <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Q2M</th> <th>Q1M</th> </tr> </thead> <tbody> <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> </tbody> </table>		Q2M	Q1M	a)	n=524	n=525	b)	ITT-E/Safety: n=522	ITT-E/Safety: n=523	c)	ITT-E/Safety n=522 Per-Protocol n=516	ITT-E/Safety n=523 Per-Protocol n=514
	Q2M	Q1M												
a)	n=524	n=525												
b)	ITT-E/Safety: n=522	ITT-E/Safety: n=523												
c)	ITT-E/Safety n=522 Per-Protocol n=516	ITT-E/Safety n=523 Per-Protocol n=514												
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	siehe Flussdiagramm im Anschluss an diese Tabelle												
14	Aufnahme / Rekrutierung													
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studiendauer: Beginn: 27.10.2017 Letzter Patientenbesuch für Woche 48: 06.06.2019 Studienbericht für Woche 96 liegt zum Zeitpunkt der Dossiererstellung noch nicht vor												
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet.												
a: nach CONSORT 2010.														

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

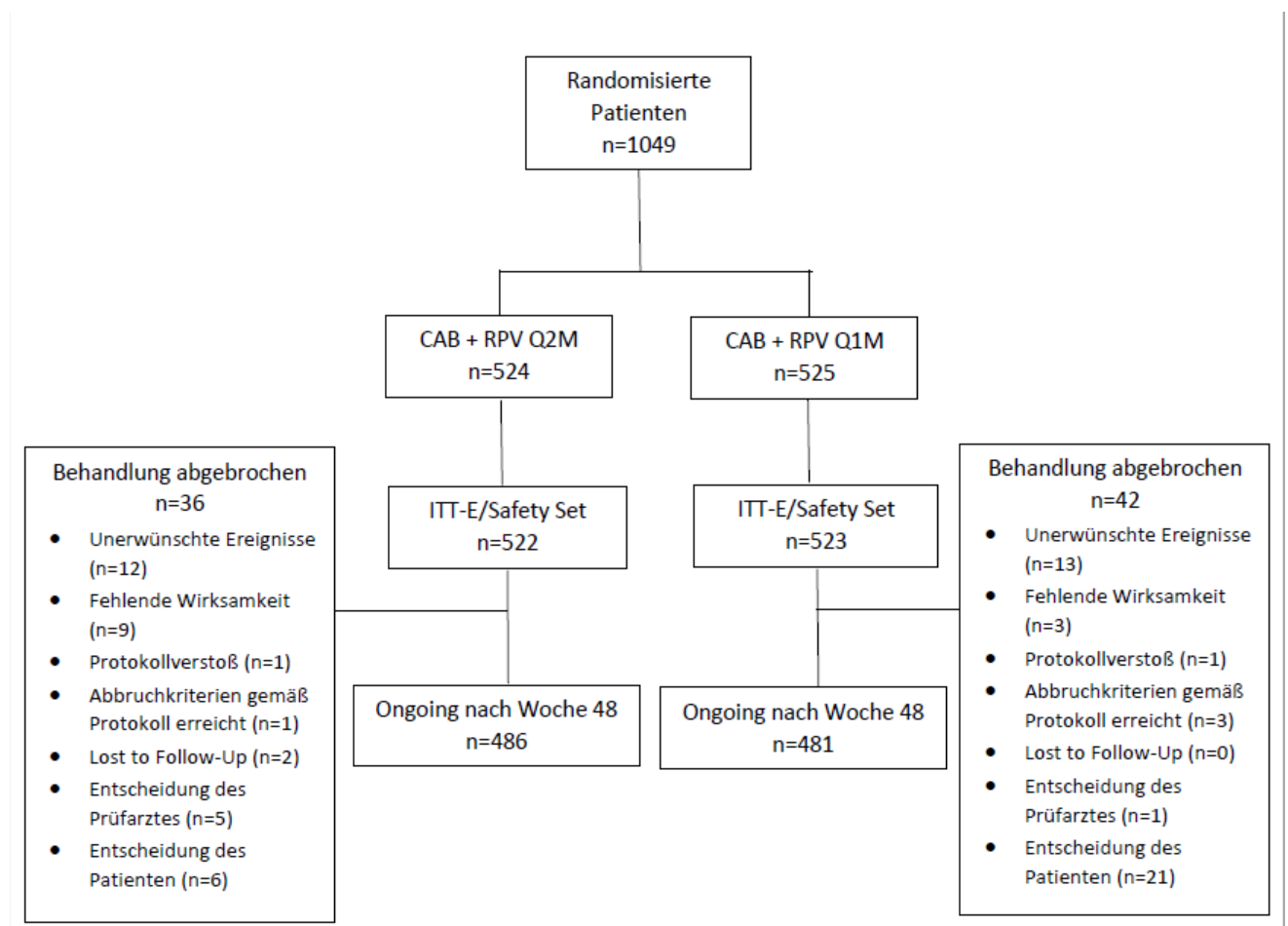


Abbildung 56 (Anhang): Flow-Chart der Studie ATLAS-2M

Tabelle 4-291 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie FLAIR

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere 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: <ul style="list-style-type: none"> • 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

		<p>Labors hinzugezogen werden dürfen</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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
--	--	---

		<ul style="list-style-type: none"> • 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 <p>Amendment 2 (19.07.2017): Folgende Änderungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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
--	--	---

		<p>oralen Studienmedikation auf CAB + RPV übergehen</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 <p>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.</p> <p>Weitere Änderungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügen der <i>Investigator Brochure</i> als Referenz • Hinzufügen des Wortes „<i>suspected</i>“ im Text vor die Definition von „<i>suspected virologic failure</i>“ • 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 <i>Investigator Brochure</i> <p>Amendment 4 (24.09.2018):</p>
--	--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>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.</p> <p>Weitere Änderungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisieren der Kontrazeptiva-Vorgaben und der Datenerhebung von Schwangerschaftsinformationen <p>Weitere kleinere redaktionelle Änderungen</p> <p>Amendment 5 (20.05.2020): Hinzufügen von Informationen bzgl. COVID-19, damit die Studienweiterführung während der Pandemie gewährleistet ist.</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Patienten sind für die Studienteilnahme geeignet, falls sie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) HIV-1 infizierte Männer oder Frauen, die zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der

		<p>Einverständniserklärung \geq 18 Jahre sind.</p> <p>2) HIV-1 Infektion mit Viruslast \geq 1.000 Kopien/ml bei Screening.</p> <p>3) Antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten (\leq 10 Tage ART vor Studieneinschluss).</p> <p>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.</p> <p>5) Unterzeichnete Einverständniserklärung liegt vor.</p> <p>6) In Frankreich: Patienten müssen entweder Angehöriger oder Leistungsempfänger einer Sozialversicherung sein.</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <p>1) Frauen, die schwanger oder stillend sind oder die dies während der Studiendauer planen zu werden.</p> <p>2) Jedwede Anzeichen einer aktiven CDC Klasse 3 Erkrankung (außer Kaposi's Sarkom ohne systemischer Therapie oder frühere/aktuelle CDC4+ Zellzahl $<$ 200 Zellen/mm³).</p> <p>3) Patienten mit moderater bzw. schwerer Verschlechterung der Leberfunktion.</p> <p>4) Jedweder bestehender physischer oder mentaler Zustand (inkl. Tablettenmissbrauch), welcher nach Einschätzung des Prüfarztes den Patienten an der Studiendurchführung beeinflusst.</p> <p>5) Patienten mit einem hohen Risiko Krämpfe zu haben.</p> <p>6) Patienten mit einem erhöhten suizidalen Risiko nach Einschätzung des Prüfarztes.</p>
--	--	--

		<p>7) Patienten mit einem Tattoo oder einer dermatologischen Zustand, welcher die Beurteilung von Injektionsreaktionen an der Einstichstelle beeinflusst.</p> <p>8) Patienten mit dem Nachweis einer Hepatitis B Infektion:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>9) Asymptomatische Patienten mit einer Hepatitis C Infektion dürfen eingeschlossen werden, sofern bis Woche 48 der Studienteilnahme keine Behandlung gegen Hepatitis C durchgeführt wird.</p> <p>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).</p> <p>11) Frühere Leberzirrhose mit oder ohne viraler Hepatitis-Infektion.</p> <p>12) Bestehende oder klinisch relevante Pankreatitis.</p> <p>13) Patienten mit einer unbehandelten Syphilis-Infektion (Patienten können nach 30-tägiger Antibiose erneut das Screening durchlaufen).</p> <p>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).</p> <p>15) Jedweder Zustand, welcher nach Einschätzung durch den</p>
--	--	--

		<p>Prüfarzt einen Einfluss auf die Absorption, Verteilung, Metabolisierung oder die Ausscheidung der Studienmedikation beeinflusst.</p> <p>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.</p> <p>17) Aktuelle oder geplante chronische Antikoagulation.</p> <p>18) ALT \geq 3×ULN.</p> <p>19) Klinisch bedeutsame kardiovaskuläre Erkrankung (kongestives Herzversagen, symptomatische Arrhythmie, Angina/Ischämie, Bypass-Operation, perkutane transluminale koronare Angioplastie oder andere klinisch bedeutsame Herzerkrankung).</p> <p>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.</p> <p>21) Vorgegangene 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).</p> <p>22) Vorgegangene Impfung gegen HIV-1 innerhalb der letzten 90 Tage vor Screening.</p>
--	--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>23) Behandlung mit einer Substanz gegen HIV-1 während der 28 Tage vor der ersten Studienmedikation, die nicht explizit oben als erlaubt definiert ist.</p> <p>24) Einnahme einer Medikation, die mit TdP in Verbindung gebracht wird.</p> <p>25) Hinweis auf Primärresistenzen basierend auf bekannten INI- oder NNRTI-Resistenzmutationen außer für K103N.</p> <p>26) Patienten, die HLA-B*5701 positiv sind und die keine anderen <i>Backbone</i> NRTI als Abacavir erhalten können.</p> <p>27) Jedwede Laborabweichung von Grad 4.</p> <p>28) Jedwede akute Laborabweichung bei Screening.</p> <p>29) Patienten mit geschätzter Kreatinin Clearance < 50 ml/min pro 1,73 m² (CKD-EPI Methode).</p> <p>30) Patienten, die aktuell an einer anderen Studie teilnehmen.</p>
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.	<p>CAB + RPV-Arm:</p> <p>Induktionsphase (Woche -20 bis Tag 1):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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
		<p>Fachinformationen einzunehmen</p> <p>orale <i>Lead-in</i> Phase (4 Wochen):</p> <ul style="list-style-type: none"> • CAB: 1 × 30 mg Tablette einmal täglich, oral einzunehmen • RPV: 1 × 25 mg Tablette einmal täglich, oral einzunehmen <p>Beginn der Erhaltungsphase (einmalig nach der 4-wöchigen <i>Lead-in</i> Phase):</p> <ul style="list-style-type: none"> • CAB: 1 × 600 mg langwirksam, Injektion, intramuskulär • RPV: 1 × 900 mg langwirksam, Injektion, intramuskulär <p>Erhaltungsphase (ab Woche 8):</p> <ul style="list-style-type: none"> • CAB: 1 × 400 mg langwirksam, Injektion, intramuskulär, alle 4 Wochen • RPV: 1 × 600 mg langwirksam, Injektion, intramuskulär, alle 4 Wochen <p>Vergleichsarm:</p> <p>Induktionsphase (Woche -20 bis Tag 1):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 <p>ab Tag 1: Weiterführen der Therapie wie in Induktionsphase</p>
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	<p>primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit einer Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 48 <p>sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 <i>Treatment Satisfaction Questionnaire</i> (HIVTSQs und HIVTSQc), HIV/AIDS Targeted Quality of Life (HAT-QoL), SF-12, <i>Chronic Treatment Acceptance Questionnaire</i> (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 <i>Data Monitoring Committee</i> 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	<ul style="list-style-type: none"> • 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)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation												
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Folgende Subgruppen wurden für den primären Endpunkt analysiert: <ul style="list-style-type: none"> • 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 												
Resultate														
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)													
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die <ul style="list-style-type: none"> a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden 	siehe auch Flussdiagramm im Anschluss an diese Tabelle <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>CAB + RPV</th> <th>CAR</th> </tr> </thead> <tbody> <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> </tbody> </table>		CAB + RPV	CAR	a)	n=283	n=283	b)	ITT-E/Safety: n=283	ITT-E/Safety: n=283	c)	ITT-E/Safety n=283 Per-Protocol n=278	ITT-E/Safety n=283 Per-Protocol n=282
	CAB + RPV	CAR												
a)	n=283	n=283												
b)	ITT-E/Safety: n=283	ITT-E/Safety: n=283												
c)	ITT-E/Safety n=283 Per-Protocol n=278	ITT-E/Safety n=283 Per-Protocol n=282												
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	siehe Flussdiagramm im Anschluss an diese Tabelle												
14	Aufnahme / Rekrutierung													
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studiendauer: Beginn: 27.10.2016 Letzter Patientenbesuch für Woche 48: 30.08.2018 Letzter Patientenbesuch für Woche 96: 12.09.2019												
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet.												
a: nach CONSORT 2010.														

Das folgende Flow-Chart zeigt den Patientenfluss zum Zeitpunkt der 48-Wochen-Analyse, da diese als relevanter Datenschnitt mit seinen Ergebnissen in diesem Dossier dargestellt wird.

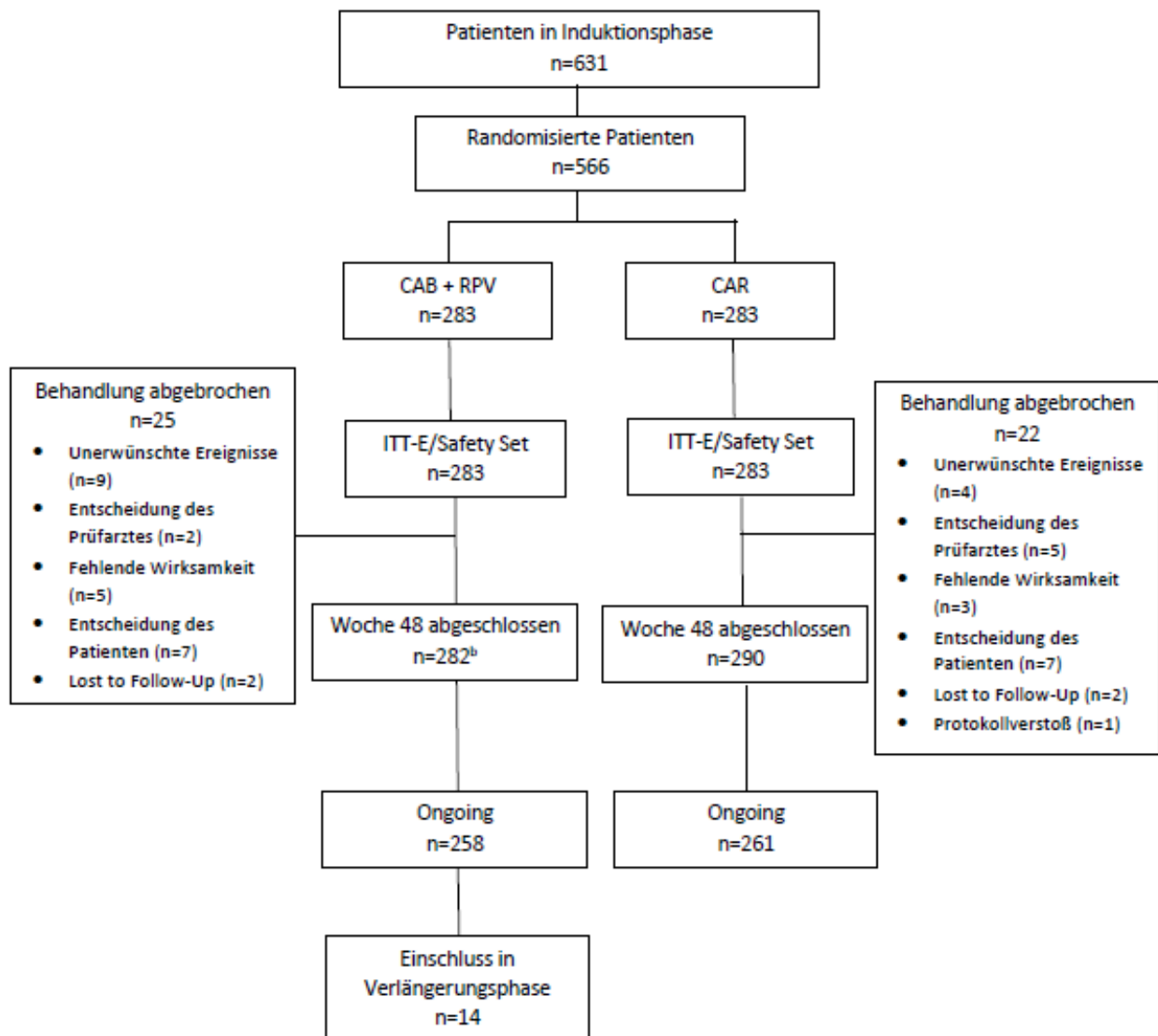


Abbildung 57 (Anhang): Flow-Chart der Studie FLAIR nach Woche 48

Tabelle 4-292 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ATLAS

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere 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 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 Baseline Third Agent (PI, INI oder NNRTI) und nach Geschlecht bei Geburt. Der primäre Endpunkt wurde nach 48 Wochen erhoben. Nach 52 Wochen hatten die Patienten im Vergleichsarm die Möglichkeit auf CAB + RPV zu wechseln oder die Studienteilnahme zu beenden. Anschließend wurde die Studie einarmig bis mind. 96 Wochen weitergeführt.

<p>3b</p>	<p>Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung</p>	<p>Amendment 1 (16.09.2016): Anpassen des länderspezifischen Kriteriums für Südkorea (Einschlusskriterium bzgl. des Alters) und Hinzufügen Labels in Appendix 8.</p> <p>Amendment 2 (02.11.2016): Anpassen von länderspezifischen Kriterien für Schweden und Einfügen von zusätzlichen Informationen, die von der Behörde angefordert wurden.</p> <p>Amendment 3 (13.12.2016): Folgende Änderungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisieren der Kontaktinformation für SUE • Weitere Hinweise für die durchzuführenden Untersuchungen während der Verlängerungsphase • Hinweise für den Monitor, wie im Falle von Hautausschlag während der oralen Lead-In Phase zu verfahren ist • Hinzufügen von Fettwerten als sekundären Endpunkt • Erklärungen bzgl. der Dosierung an Tag 1 • Erlauben von Schwangerschaftstest im Serum, falls im Urin nicht möglich • Verdeutlichen, dass die Exposition von CAB und RPV ein Jahr nach Injektion anhalten kann • Empfehlung, dass mind. ein Jahr lang nach letzter Injektion hochwirksame ART gegeben wird und Frauen im gebärfähigen Alter in diesem Zeitraum adäquate Kontrazeptiva anwenden sollen • Verlängerung der zulässigen Steroidgabe auf maximal 21 Tage • Erläuterung der Änderung eines ART Regimes bzgl. der Ein- und Ausschlusskriterien • Erläuterung, wann der Monitor kontaktiert werden muss aufgrund des Tests auf Syphilis bei Screening • Ausschlusskriterium 9: verständlichere Formulierung • Hinzufügen von Text bzgl. der Randomisierung
------------------	--	--

		<ul style="list-style-type: none"> • Anpassen des eCRF, dass verspätete Einnahme o.ä. der Studienmedikation nicht mehr dokumentiert werden muss • Hinweis, dass Medikamente, die im Zusammenhang stehen, TdP zu verursachen, nur mit Vorsicht zusammen mit RPV gegeben werden sollen • Entfernen der Grenzen für die Dauer der Einnahme von topischem Imiquimod • Erläuterungen bzgl. Testung auf Hepatitis B • Hinzufügen der Fiebermessung zur Tabelle mit den Erhebungszeitpunkten • Empfehlung, dass alle Zentren einen Plan haben, um mit potenziellen Risiken bzgl. suizidaler Ereignisse umzugehen • Definition des Erhebungsintervalls bei PK-Parametern • Erläuterung zu Vorgaben bei der Erhebung von PRO-Endpunkten • Ergänzung der Vorgaben unzulässiger Medikation • Entfernen des Sammelns von Information über Schwangerschaften von weiblichen Partnern männlicher Studienteilnehmern • Einarbeiten von Amendment 1 und Amendment 2 in ein globales Protokoll Amendment • Hinzufügen von Text über das Sammeln von Informationen im eCRF über die verwendeten Spritzen • Verdeutlichung, dass die Marktverfügbarkeit von CAB + RPV von den jeweiligen lokalen Behörden abhängt • Hinzufügen der Möglichkeit, dass lokale Labors durch den Monitor kontaktiert werden konnten, um die Eignung eines Studienteilnehmers zu überprüfen • Ergänzung, dass das HLA-B*5701 Ergebnis zu Screening nicht ausschlaggebend für den Studieneinschluss ist • Weitere kleinere redaktionelle Änderungen
--	--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Amendment 4 (02.11.2017): Dieses Amendment wurde nötig, um die Möglichkeit für geeignete Patienten zu beschreiben, nach Studienende in die Studie ATLAS-2M (207966) zu wechseln.</p> <p>Amendment 5 (21.05.2020): Hinzufügen von Informationen bzgl. COVID-19, damit die Studienweiterführung während der Pandemie gewährleistet ist.</p>
4	Probanden / Patienten	

4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ≥ 18 Jahre zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung (≥ 19, wenn durch lokale Zulassungsbehörden gefordert). 2) Patienten erhalten aktuell seit mind. 6 Monaten ohne Unterbrechung eine ART (entweder die initiale oder die zweite). Erlaubte ART besteht aus 2 NRTI plus 3) INI (außer ABC/DTG/3TC) 4) NNRTI oder 5) 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. 8) 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). 9) Unterzeichnete Einverständniserklärung liegt vor. 10) In Frankreich: Patienten müssen entweder Angehöriger oder Leistungsempfänger einer Sozialversicherung sein. <p>Ausschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Während der 6 Monate vor Screening und nach bestätigter
----	--	---

		<p>Viruslast < 50 Kopien/ml unter der aktuellen ART ein Viruslast-Wert \geq 50 Kopien/ml im Plasma.</p> <p>2) Während des 6-12 monatigen Intervalls vor Screening und nach bestätigter Viruslast < 50 Kopien/ml ein Viruslast-Wert > 200 Kopien/ml bzw. zwei Werte \geq 50 Kopien/ml im Plasma.</p> <p>3) Jedwede Unterbrechung (> 1 Monat) der ART zwischen Beginn der initialen ART und 6 Monate vor Screening, bei der alle ART-Medikationen aufgrund von Sicherheitsbedenken beendet wurden.</p> <p>4) Jedweder Wechsel auf eine <i>second line</i> Therapie aufgrund von virologischem Versagen.</p> <p>5) ABC/DTG/3TC als aktuelle ART.</p> <p>6) Jedwede Monotherapie mit NNRTI in der Vorgeschichte bzw. ausschließlich die Einnahme von einem oder zwei NRTI vor Beginn der aktuellen ART.</p> <p>7) Patienten, die aktuell an einer anderen Studie teilnehmen bzw. für die Teilnahme einer solchen vorgesehen sind.</p> <p>8) Frauen, die schwanger oder stillend sind oder dies während der Studiendauer planen zu werden.</p> <p>9) Jedwede Anzeichen einer aktiven CDC Klasse 3 Erkrankung (außer Kaposi's Sarkom ohne systemischer Therapie oder frühere/aktuelle CDC4+ Zellzahl < 200 Zellen/mm³).</p> <p>10) Patienten mit moderater bzw. schwerer Verschlechterung der Leberfunktion.</p> <p>11) Jedweder bestehender physischer oder mentaler Zustand (inkl. Tablettenmissbrauch), welcher nach Einschätzung des Prüfarztes den Patienten an der Studiendurchführung beeinflusst.</p> <p>12) Patienten mit einem hohen Risiko Krämpfe zu haben.</p> <p>13) Patienten mit einer unbehandelten Syphilis-Infektion</p>
--	--	---

		<p>(Patienten können nach 30-tägiger Antibiose erneut das Screening durchlaufen).</p> <p>14) Patienten mit einem erhöhten suizidalen Risiko nach Einschätzung des Prüfarztes.</p> <p>15) Patienten mit einem Tattoo oder einer dermatologischen Zustand, welcher die Beurteilung von Injektionsreaktionen an der Einstichstelle beeinflusst.</p> <p>16) 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).</p> <p>17) Asymptomatische Patienten mit einer Hepatitis C Infektion dürfen eingeschlossen werden, sofern in den 12 Monaten der Studienteilnahme keine Behandlung gegen Hepatitis C durchgeführt wird.</p> <p>18) 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).</p> <p>19) Frühere Leberzirrhose mit oder ohne viraler Hepatitis-Infektion.</p> <p>20) Bestehende oder klinisch relevante Pankreatitis.</p> <p>21) Klinisch bedeutsame kardiovaskuläre Erkrankung (kongestives Herzversagen, symptomatische Arrhythmie, Angina/Ischämie, Bypass-Operation, perkutane transluminale koronare Angioplastie oder andere klinisch bedeutsame Herzerkrankung).</p> <p>22) Bestehende Malignität (Ausnahme: kutanes Kaposi-Sarkom, Basalzellkarzinom, operiertes nichtinvasives Plattenepithelkarzinom der Haut,</p>
--	--	---

		<p>intraepitheliale Neoplasie der Zervix oder andere Malignitäten durch Einschätzung des Studienarztes und des Monitors).</p> <p>23) Jedweder Zustand, welcher nach Einschätzung durch den Prüfarzt einen Einfluss auf die Absorption, Verteilung, Metabolisierung oder die Ausscheidung der Studienmedikation beeinflusst.</p> <p>24) 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.</p> <p>25) Aktuelle oder geplante chronische Antikoagulation (Ausnahme: niedrig dosierte Acetylsalicylsäure ≤ 325 mg).</p> <p>26) Hinweis auf Primärresistenzen basierend auf bekannten INI- oder NNRTI-Resistenzmutationen außer für K103N.</p> <p>27) Jedwede Laborabweichung von Grad 4.</p> <p>28) Jedwede akute Laborabweichung bei Screening, welche nach Einschätzung des Prüfarztes gegen eine Studienteilnahme spricht.</p> <p>29) Patienten mit geschätzter Kreatinin Clearance < 50 ml/min pro $1,73$ m² (CKD-EPI Methode).</p> <p>30) ALT $\geq 3 \times$ULN.</p> <p>31) Exposition mit einer zu untersuchenden Substanz 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.</p> <p>32) Vorangegangene Behandlung folgender Therapien innerhalb der letzten 28 Tage vor Screening: Strahlentherapie, zytotoxische Chemotherapie,</p>
--	--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Tuberkulosetherapie (außer Isoniazid), Antikoagulanzen, Immunmodulatoren, die die Immunantwort verändern.</p> <p>33) Vorangegangene Impfung gegen HIV-1 innerhalb der letzten 90 Tage vor Screening.</p> <p>34) Behandlung mit einer Substanz gegen HIV-1 innerhalb der letzten 28 Tage vor Tag 1 (Ausnahme: ART, die laut Einschlusskriterium 2 zulässig ist).</p> <p>35) Einnahme von Medikation(en) gegen TdP.</p> <p>36) Aktuelle oder frühere Exposition mit Etravirin.</p> <p>37) Aktuelle Einnahme von Tiprnavir/Ritonavir oder Fosamprenavir/Ritonavir.</p> <p>38) Patienten, die eine Medikation erhalten, die laut Studienprotokoll nicht zulässig sind und Patienten, die nicht auf eine andere Medikation wechseln können/wollen.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Weltweite Studiendurchführung in 13 Ländern: Argentinien, Australien, Kanada, Frankreich, Deutschland, Italien, Korea, Mexiko, Russland, Südafrika, Spanien, Schweden, USA

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>CAB + RPV-Arm:</p> <p>orale <i>Lead-in</i> Phase (4 Wochen):</p> <ul style="list-style-type: none"> • CAB: 1 × 30 mg Tablette einmal täglich, oral einzunehmen • RPV: 1 × 25 mg Tablette einmal täglich, oral einzunehmen <p>Beginn der Erhaltungsphase (einmalig nach 4 Wochen):</p> <ul style="list-style-type: none"> • CAB: 1 × 600 mg langwirksam, Injektion, intramuskulär • RPV: 1 × 900 mg langwirksam, Injektion, intramuskulär <p>Erhaltungsphase (ab Woche 8):</p> <ul style="list-style-type: none"> • CAB: 1 × 400 mg langwirksam, Injektion, intramuskulär, alle 4 Wochen • RPV: 1 × 600 mg langwirksam, Injektion, intramuskulär, alle 4 Wochen <p>Vergleichsarm:</p> <p>Weiterführen der aktuellen ART bestehend aus 2 NRTI + 1 INI, NNRTI oder PI gemäß den jeweiligen Fachinformationen einzunehmen.</p>
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	<p>primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit einer Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 48 <p>sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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) • Zeit bis zum ersten virologischen Erfolg • 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. <i>HIV Treatment Satisfaction Questionnaire</i> (HIVTSQs und HIVTSQc), <i>HIV/AIDS Targeted Quality of Life</i> (HAT-QoL), SF-12, <i>Chronic Treatment Acceptance Questionnaire</i> (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 primären Endpunkt, einer Nichtunterlegenheitsschwelle von 6% und einem einseitigen Signifikanzniveau von 2,5% sind 285 Patienten pro Studienarm nötig, um 97% Power zu erreichen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Zusätzlich zur primären Analyse nach 48 Wochen war a priori eine weitere Analyse nach 96 Wochen geplant. Zudem wurde zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit frühzeitig eine Einschätzung der Daten durch ein unabhängiges <i>Data Monitoring Committee</i> 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 Third Agent (PI, INI, NNTRI) und 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 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.
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	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<ul style="list-style-type: none"> • 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. • Anteil der Patienten mit einer Viruslast < 200 Kopien/ml bzw. < 50 Kopien/ml bzw. mit bestätigtem virologischem Versagen zu verschiedenen Zeitpunkten: summarische deskriptive Darstellungen • Zeit bis zum ersten virologischen Erfolg: Kaplan-Meier Schätzer • 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)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation												
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Folgende Subgruppen wurden für den primären Endpunkt analysiert: <ul style="list-style-type: none"> • Alter • Geschlecht bei Geburt • Ethnie • Land • Baseline Third Agent • CD4+ Zellzahl bei Baseline • Viruslast bei Baseline • CDC-Klasse bei Baseline 												
Resultate														
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)													
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die <p>a) randomisiert wurden,</p> <p>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,</p> <p>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</p>	siehe auch Flussdiagramm im Anschluss an diese Tabelle <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>CAB + RPV</th> <th>CAR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>a)</td> <td>n=310</td> <td>n=308</td> </tr> <tr> <td>b)</td> <td>ITT-E/Safety: n=308</td> <td>ITT-E/Safety: n=308</td> </tr> <tr> <td>c)</td> <td>ITT-E/Safety n=308 Per-Protocol n=294</td> <td>ITT-E/Safety n=308 Per-Protocol n=292</td> </tr> </tbody> </table>		CAB + RPV	CAR	a)	n=310	n=308	b)	ITT-E/Safety: n=308	ITT-E/Safety: n=308	c)	ITT-E/Safety n=308 Per-Protocol n=294	ITT-E/Safety n=308 Per-Protocol n=292
	CAB + RPV	CAR												
a)	n=310	n=308												
b)	ITT-E/Safety: n=308	ITT-E/Safety: n=308												
c)	ITT-E/Safety n=308 Per-Protocol n=294	ITT-E/Safety n=308 Per-Protocol n=292												
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	siehe Flussdiagramm im Anschluss an diese Tabelle												
14	Aufnahme / Rekrutierung													
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studiendauer: Beginn: 28.10.2016 Letzter Patientenbesuch für Woche 48: 29.05.2018 Letzter Patientenbesuch für Woche 96: 16.04.2019												
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet.												
a: nach CONSORT 2010.														

Das folgende Flow-Chart zeigt den Patientenfluss zum Zeitpunkt der 48-Wochen-Analyse, da diese als relevanter Datenschnitt mit seinen Ergebnissen in diesem Dossier dargestellt wird.

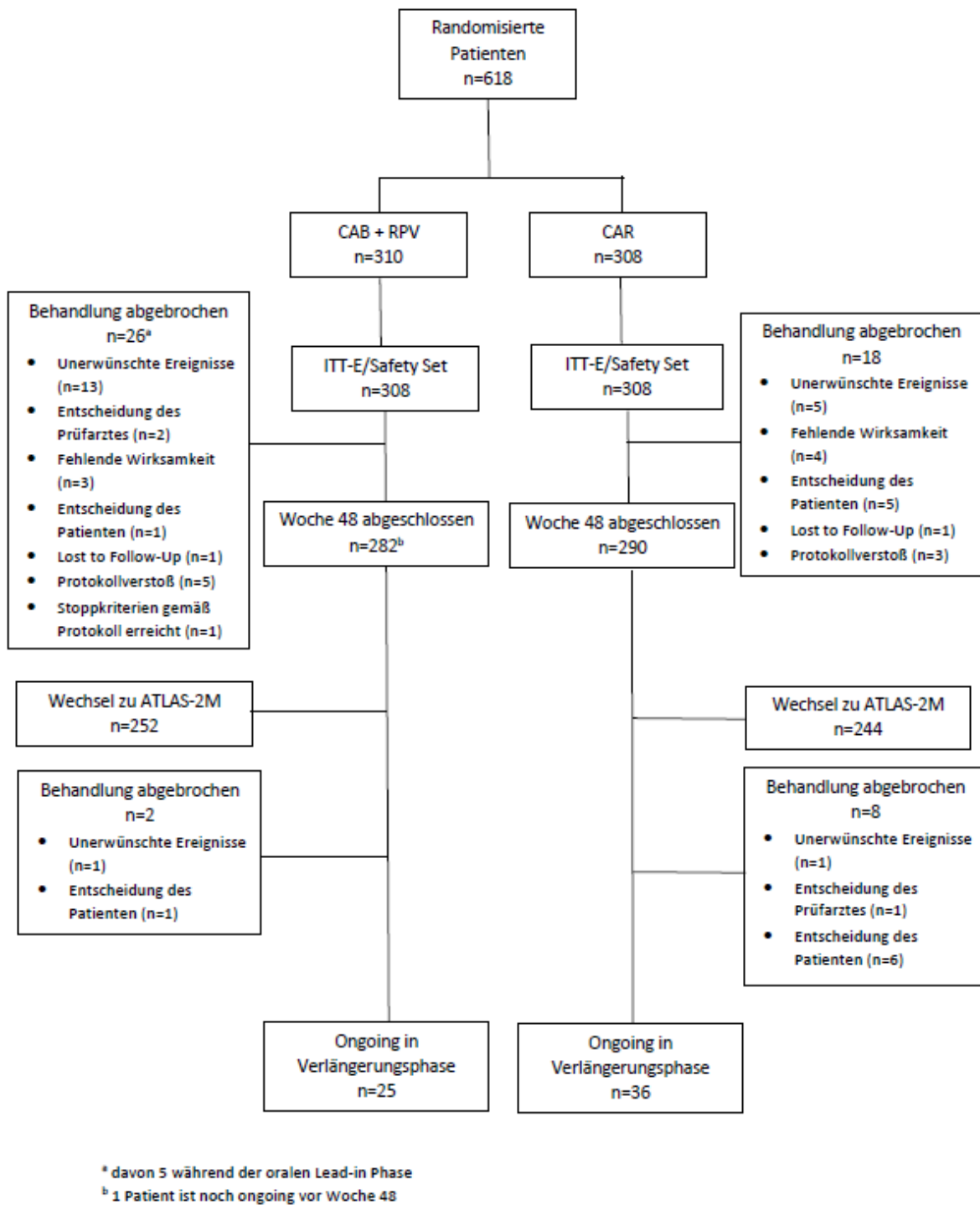


Abbildung 58 (Anhang): Flow-Chart der Studie ATLAS nach Woche 48

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 4-293 (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 Randomisierungscode. 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 Verzerrungspotenzial 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 48**
- **Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 48**
- **Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 48**

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 HAT-QoL-Score gegenüber Baseline zu Woche 48**
- **Veränderung des HIVTSQ-Score gegenüber Baseline zu Woche 48**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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 48
- Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 48
- Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Therapieabbruch geführt hatten
- Inzidenz von CDC Klasse 3 Ereignissen bis Woche 48
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Injektionsstelle bis Woche 48
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatotoxizität bis Woche 48
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag bis Woche 48
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Verlängerung bis Woche 48
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropsychiatrische Ereignisse bis Woche 48
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krämpfe bis Woche 48
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gewichtszunahme bis Woche 48
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Rhabdomyolyse bis Woche 48
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Pankreatitis bis Woche 48
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ereignisse, die den Kreatinin-Spiegel beeinflussen, bis Woche 48
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ereignisse bzgl. der Sicherheit bei Schwangerschaft bis Woche 48

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 48**
- **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 48**

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 4-294 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie FLAIR

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

Genauere 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 Randomisierungscode. 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 Verzerrungspotenzial 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 48**
- **Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 48**
- **Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 48**
- **Inzidenz von CDC Klasse 3 Ereignissen bis Woche 48**

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 48**
- **Veränderung des HAT-QoL-Score gegenüber Baseline zu Woche 48**
- **Veränderung des HIVTSQ-Score gegenüber Baseline zu Woche 48**

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 48
- Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 48
- Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Therapieabbruch geführt hatten
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Injektionsstelle bis Woche 48
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatotoxizität bis Woche 48
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag bis Woche 48
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Verlängerung bis Woche 48
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropsychiatrische Ereignisse bis Woche 48
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krämpfe bis Woche 48
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gewichtszunahme bis Woche 48
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Rhabdomyolyse bis Woche 48
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Pankreatitis bis Woche 48
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ereignisse, die den Kreatinin-Spiegel beeinflussen, bis Woche 48
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ereignisse bzgl. der Sicherheit bei Schwangerschaft bis Woche 48

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 48**
- **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 48**

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 4-295 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ATLAS

Studie: ATLAS

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht der Studie ATLAS	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 neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar 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 Randomisierungscode. 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 Verzerrungspotenzial 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 48**
- **Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 48**
- **Veränderung der CD4+ Zellzahl gegenüber Baseline zu Woche 48**
- **Inzidenz von CDC Klasse 3 Ereignissen bis Woche 48**

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 48**
- **Veränderung des HAT-QoL-Score gegenüber Baseline zu Woche 48**
- **Veränderung des HIVTSQ-Score gegenüber Baseline zu Woche 48**

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

Begründung für die Einstufung:

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 48
- Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 48
- Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Therapieabbruch geführt hatten
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Reaktionen an der Injektionsstelle bis Woche 48
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hepatotoxizität bis Woche 48
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hypersensitivitätsreaktionen bis Woche 48
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Hautausschlag bis Woche 48
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: QT-Verlängerung bis Woche 48
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Neuropsychiatrische Ereignisse bis Woche 48
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Krämpfe bis Woche 48
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Gewichtszunahme bis Woche 48
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Rhabdomyolyse bis Woche 48
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Pankreatitis bis Woche 48
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ereignisse, die den Kreatinin-Spiegel beeinflussen, bis Woche 48
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Ereignisse bzgl. der Sicherheit bei Schwangerschaft bis Woche 48

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 48**
- **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 48**

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: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*

- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

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

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten,

und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das

Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Zusatzanalysen zur Sicherheit/Verträglichkeit der Studie ATLAS-2M

Ein vollständiger Tabellensatz aller geforderter Zusatzanalysen zur Sicherheit/Verträglichkeit ist diesem Modul 4A 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 4A als extra Datei beigefügt.

Anhang 4-I: Zusatzanalysen zur Sicherheit/Verträglichkeit der Studie ATLAS

Ein vollständiger Tabellensatz aller geforderter Zusatzanalysen zur Sicherheit/Verträglichkeit ist diesem Modul 4A als extra Datei beigefügt.