

Bilag til Medicinrådets anbefaling vedrørende cabotegravir/rilpivirin til behandling af hiv-1-infektion

Vers. 2.0



Bilagsoversigt

1. Medicinrådets sundhedsøkonomiske afrapportering vedr. cabotegravir-rilpivirin, version 2.0
2. Forhandlingsnotat fra Amgros vedr. cabotegravir-rilpivirin
3. Ansøgers anmodning om revurdering
4. Medicinrådets vurdering vedr. cabotegravir-rilpivirin til behandling af hiv-1-infektion, version 1.0
5. Ansøgers endelige ansøgning
6. Ansøgers tekniske dokument til den sundhedsøkonomiske ansøgning
7. Medicinrådets protokol for vurdering vedr. vedr. cabotegravir-rilpivirin til behandling af hiv-1-infektion, version 1.0

Medicinrådets sundheds- økonomiske afrapportering

Cabotegravir/rilpivirin

Hiv-1-infektion



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner. Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger. Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

Dokumentets formål

Den sundhedsøkonomiske analyse indeholder Medicinrådets vurdering af de inkrementelle omkostninger pr. patient og budgetkonsekvenserne ved anbefaling. Værdien for patienten og omkostningerne for samfundet danner grundlaget for Medicinrådets beslutning om, hvorvidt lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling. Dette bliver sammenfattet i Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidlet.

Den sundhedsøkonomiske analyse er udarbejdet efter Metodevejledning for omkostningsanalyse af nye lægemidler og indikationsudvidelser i hospitalssektoren.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	15. juni 2022
------------------	---------------

Dokumentnummer	143413
----------------	--------

Versionsnummer	2.0
----------------	-----

© Medicinrådet, 2022
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 16. juni 2022



Indholdsfortegnelse

1.	Begreber og forkortelser	3
2.	Konklusion.....	4
3.	Introduktion	4
3.1	Patientpopulation	4
3.1.1	Komparator	5
4.	Vurdering af den sundhedsøkonomiske analyse	5
4.1	Antagelser og forudsætninger for model	5
4.1.1	Modelbeskrivelse	6
4.1.2	Analyseperspektiv.....	6
4.2	Omkostninger	6
4.2.1	Lægemiddelomkostninger	7
4.2.2	Hospitalsomkostninger	8
4.2.3	Patientomkostninger	10
4.3	Følsomhedsanalyser	11
4.4	Opsummering af basisantagelser.....	12
5.	Resultater.....	13
5.1	Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse	13
5.1.1	Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyser	13
6.	Budgetkonsekvenser.....	14
6.1	Ansøgers estimat af patientantal og markedsandel	14
6.2	Medicinrådets budgetkonsekvensanalyse.....	15
7.	Diskussion	15
8.	Referencer.....	16
9.	Versionslog.....	17
10.	Bilag	18
10.1	Resultatet af ansøgers hovedanalyse	18
10.2	Resultatet af ansøgers budgetkonsekvensanalyse	18



1. Begreber og forkortelser

AIP	Apotekernes indkøbspris
DKK	Danske kroner
DRG	Diagnose Relaterede Grupper
SAIP	Sygehusapotekernes indkøbspriser
NRTI	Nukleosid- og nukleotid-revers-transkriptasehæmmer



2. Konklusion

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

I det scenarie, Medicinrådet mener er mest sandsynligt, er de inkrementelle omkostninger for cabotegravir/rilpivirin ca. [REDACTED] DKK pr. patient sammenlignet med to nukleosid- og nukleotid-revers-transkriptasehæmmere (NRTI'er) og et tredje stof over en tidshorizont på 5,5 år. Når analysen er udført med apotekets indkøbspriser (AIP), er de inkrementelle omkostninger til sammenligning ca. -13.000 DKK pr. patient.

Medicinrådet vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne ved anbefaling af cabotegravir/rilpivirin som mulig standardbehandling vil være ca. [REDACTED] DKK i år 5. Når analysen er udført med AIP, er budgetkonsekvenserne ca. -1,4 mio. DKK i år 5.

Der er usikkerhed om, hvor længe patienter vil være i behandling med cabotegravir/rilpivirin. Det mest sandsynlige scenarie vurderer Medicinrådet er, at patienterne vil være i behandling i gennemsnit 5,5 år. De inkrementelle omkostninger forbundet med cabotegravir/rilpivirin i forhold til komparator varierer det første år, hvorefter de årlige inkrementelle omkostninger er konstante. Omkostninger for 2. år i behandling og frem er således baseret på de samme omkostninger, der blot diskonteres for hvert år. Når behandlingsvarigheden antages at være 5,5 år, da vil de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger pr. år være ca. [REDACTED] DKK pr. patient.

3. Introduktion

Formålet med analysen er at estimere de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger pr. patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af cabotegravir/rilpivirin som mulig standardbehandling på danske hospitaler til hiv-1-infektion.

Analysen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en endelig ansøgning fra GSK. Vi modtog ansøgningen den 27. januar 2021.

3.1 Patientpopulation

Hiv-infektion er en kronisk infektion med human immundefektvirus (hiv), som primært overføres seksuelt og via blod. Hiv angriber immunforsvaret ved at inficere de hvide blodlegemer, som kaldes CD4-celler (også kaldet CD4-positive T-hjælper lymfocytter). Hvis infektionen ikke behandles, ødelægger hiv-virusen CD4-cellerne, og mængden af CD4-celler falder [1].

Ifølge data fra Statens Serum Institut lever 5.900 patienter i Danmark med diagnosticeret hiv. Antallet af nydiagnosticerede hiv-patienter i Danmark har i mange år ligget stabilt mellem 200 og 300 personer, men har været faldende de seneste år og ligger nu omkring



200 [2]. I 2018 blev 159 personer i Danmark diagnosticeret med hiv. Herudover blev 59 personer, som allerede var diagnosticeret i udlandet, anmeldt i Danmark [2].

Fagudvalget forventer, at 2-5 % af behandlingserfarne hiv-patienter vil kandidere til behandling med cabotegravir/rilpivirin på grund af udfordringer med de nuværende behandlingstilbud. Det er f.eks. patienter, som oplever væsentlige udfordringer eller gener ved daglig tabletindtagelse, der medfører behandlingsrelateret nedsat livskvalitet, dårlig compliance eller generende bivirkninger. Det kan også være patienter, der tager meget medicin pga. behandling for andre sygdomme. På sigt kan en større gruppe af patienter være interesserede i behandlingen.

Yderligere information om sygdomsområdet kan findes i Medicinrådets vurderingsrapport.

3.1.1 Komparator

Medicinrådet har vurderet den kliniske værdi af cabotegravir/rilpivirin på baggrund af følgende kliniske spørgsmål:

Klinisk spørgsmål 1:

Hvilken værdi har cabotegravir/rilpivirin givet som injektionsbehandling sammenlignet med to NRTI'er og et tredje stof for behandlingserfarne patienter med hiv-1-infektion?

4. Vurdering af den sundhedsøkonomiske analyse

I sin ansøgning har ansøger indsendt en sundhedsøkonomisk analyse, der består af en omkostningsanalyse og en budgetkonsekvensanalyse. I omkostningsanalysen estimeres de inkrementelle omkostninger pr. patient for cabotegravir/rilpivirin sammenlignet med dolutegravir, abacavir og lamivudin. Medicinrådet vurderer nedenfor den sundhedsøkonomiske analyse, som ansøger har indsendt.

4.1 Antagelser og forudsætninger for model

Ansøger har indsendt en omkostningsminimeringsanalyse til at estimere omkostningerne forbundet med behandlingen med cabotegravir/rilpivirin sammenlignet med dolutegravir, abacavir og lamivudin. Dette har ansøger valgt, da de mener, at behandling med cabotegravir/rilpivirin har demonstreret ikke-inferiør effekt sammenlignet med daglig oral antiretroviral behandlingsregimer i de pivotale fase III-studier ATLAS [3] og FLAIR [4]. I disse studier er der udført månedlig dosering med cabotegravir, hvorimod ansøger anvender dosering hver 2. måned i den sundhedsøkonomiske analyse. Dosering hver 2. måned er vist at være ikke-inferiør i forhold til den månedlige dosering i ATLAS-2M-studiet [5].



4.1.1 Modelbeskrivelse

Ansøger har indsendt en omkostningsminimeringsmodel til at estimere omkostningerne forbundet med behandlingen med cabotegravir/rilpivirin. Modellen inkluderer kun omkostninger til behandlingsregimerne, idet ansøger antager, at effekten og omkostninger til bivirkninger mellem cabotegravir/rilpivirin og komparator er ens.

Medicinrådets vurdering af ansøgers modelantagelser

Ansøgers valg af en omkostningsminimeringsanalyse er i overensstemmelse med fagudvalgets vurdering af, at cabotegravir/rilpivirin som injektionsbehandling doseret hver 2. måned har ikke-inferiør effekt med daglig tabletbehandling med to NRTI'er og et tredje stof. Fagudvalget vurderer desuden, at de to doseringshyppigheder er ligeværdige, når der tages forbehold for en forhøjet risiko for især tidlig udvikling af resistens og virologisk svigt ved dosering hver 2. måned hos enkelte patienter.

Medicinrådet accepterer ansøgers tilgang vedr. modelantagelser.

4.1.2 Analyseperspektiv

I overensstemmelse med metoderne har ansøger valgt et begrænset samfundsperspektiv til sin analyse. Analysen har en tidshorisont på 1 år. Ansøger vurderer, at der kun er en ekstra meromkostning forbundet med det første års behandling i form af en oral behandling med cabotegravir/rilpivirin. Efter første år vil meromkostningen mellem de to behandlinger være den samme.

Medicinrådets vurdering af ansøgers analyseperspektiv

Fagudvalget vurderer, at det er svært at estimere en gennemsnitlig behandlingsvarighed, men vurderer, at det er sandsynligt, at 10 % skifter til ny behandling hvert år. Hvis denne antagelse anvendes, estimeres den gennemsnitlige behandlingsvarighed med cabotegravir/rilpivirin til at være ca. 5,5 år. Medicinrådet ændrer derfor tidshorisonten til 5,5 år i sin hovedanalyse. Omkostninger, der ligger efter det første år, er diskonteret med en rate på 3,5 %.

Medicinrådet vælger derudover at udarbejde en følsomhedsanalyse, hvor en tidshorisont på 25 år anvendes, idet hiv er en kronisk sygdom, og derfor kunne der potentielt være patienter, som vil få livslang behandling med cabotegravir/rilpivirin.

Medicinrådet accepterer ansøgers valg vedr. analyseperspektiv, men ændrer tidshorisonten til 5,5 år i sin hovedanalyse samt udarbejder en følsomhedsanalyse med en tidshorisont på 25 år.

4.2 Omkostninger

I det følgende er ansøgers antagelser for omkostningerne i den sundhedsøkonomiske analyse af cabotegravir/rilpivirin sammenlignet med dolutegravir, abacavir og lamivudin præsenteret. Ansøger har inkluderet lægemiddelomkostninger, hospitalsomkostninger og patientomkostninger. Ansøger har ikke inkluderet bivirkningsrelaterede omkostninger, da ansøger antager, at de er ens for behandlingsregimerne.



4.2.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har jf. *Metodevejledning for omkostningsanalyser af nye lægemidler og indikationer i hospitalssektoren* estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekets indkøbspris (AIP). Doser anvendt i ansøgers analyse er hentet i de respektive produkters produktresuméer (SmPC'er).

Cabotegravir/rilpivirin doseres som to intramuskulære injektioner med 600 mg cabotegravir og 900 mg rilpivirin hver 2. måned forudgået af oral behandling med 30 mg cabotegravir og 25 mg rilpivirin i 4 uger.

Dolutegravir, abacavir og lamivudin er tilgængelig som kombinationstablet (Triumeq). Tabletten doseres én gang i døgnet.

Medicinerådets vurdering af ansøgers antagelser vedr. lægemiddelomkostninger

Fagudvalget vurderer, at behandlingserfarne patienter, som er kandidater til behandling med cabotegravir/rilpivirin, på nuværende tidspunkt oftest behandles med enten dolutegravir, abacavir og lamivudin eller bictegravir, emtricitabin og tenofovirafenamid. Sidstnævnte er ligeledes tilgængelig som kombinationstablet (Biktavy). Komparator ændres i Medicinerådets hovedanalyse til at bestå af 50 % dolutegravir, abacavir og lamivudin og 50 % bictegravir, emtricitabin og tenofovirafenamid, herefter omtalt som komparator. Derudover udarbejder Medicinerådet en følsomhedsanalyse, hvor raltegravir, lamivudin og tenofovir disoproxil anvendes som komparator, da dette er 1. valg i lægemiddelrekommandationen for behandlingsnaive patienter med hiv-1-infektion [6].

Medicinerådet har udskiftet AIP med sygehusapotekets indkøbspris (SAIP), se Tabel 1.

Tabel 1. Anvendte lægemiddelpriser, SAIP (februar 2021)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Cabotegravir	600 mg	1 stk.	██████	Amgros
Cabotegravir	30 mg	30 stk.	██████	Amgros
Rilpivirin	900 mg	1 stk.	██████	Amgros
Rilpivirin	25 mg	30 stk.	██████	Amgros
Dolutegravir, abacavir og lamivudin	50 mg, 600 mg og 300 mg	30 stk.	██████	Amgros
Bictegravir, emtricitabin og tenofovirafenamid	50 mg, 200 mg og 25 mg	30 stk.	██████	Amgros
Raltegravir	400 mg	60 stk.	██████	Amgros
Lamivudin	300 mg	30 stk.	██████	Amgros



Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Tenofovir disoproxil	245 mg	30 stk.	■	Amgros

Medicinerådet accepterer ansøgers valg vedr. lægemiddelomkostninger, men ændrer komparator til 50 % dolutegravir, abacavir og lamivudin og 50 % bictegravir, emtricitabin og tenofoviralfenamid.

4.2.2 Hospitalsomkostninger

Administrationsomkostninger

Ansøger har inkluderet administrationsomkostninger for cabotegravir/rilpivirin i form af timeomkostninger for sundhedspersonale og DRG-takster. Ansøger antager, at patienter har ét opstartsbesøg på hospitalet varetaget af en overlæge og en sygeplejerske med en varighed af 30 min. efterfulgt af en telefonkonsultation. Derudover har patienterne ét besøg på hospitalet varetaget af en sygeplejerske i forbindelse med hver injektion med en varighed af 15 min. samt ekstra 15 min. i forbindelse med første administration. Idet komparator er oral behandling, antager ansøger, at behandlingen ikke er forbundet med administrationsomkostninger.

Medicinerådets vurdering af ansøgers antagelser vedr. administrationsomkostninger

Medicinerådet accepterer ansøgers tilgang til estimering af administrationsomkostninger. Anvendte ressourceforbrug kan ses i Tabel 2, og enhedsomkostningerne kan ses i Tabel 3.

Tabel 2. Ressourceforbrug til lægemiddeladministration

	Cabotegravir/rilpivirin		Komparator
	År 1	År 2+	År 1+
Opstartsbesøg	1	0	0
Injektioner	6	6	0
Telefonkonsultation	1	0	0

Tabel 3. Omkostninger til lægemiddeladministration

		Enhedsomkostning pr. time [DKK]	Kilde
Opstartsbesøg	Læge	1.316,00	Medicinerådets værdisætning af enhedsomkostninger
	Sygeplejerske	554,00	Medicinerådets værdisætning af enhedsomkostninger



		Enhedsomkostning pr. time [DKK]	Kilde
Injektioner	Sygeplejerske	554,00	Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger
Telefonkonsultation		129,00	DRG-2021 65TE01

Medicinrådet accepterer ansøgers tilgang vedr. administrationsomkostninger.

Monitoreringsomkostning

Ansøger har inkluderet monitoreringsomkostninger for cabotegravir/rilpivirin og komparator i form af timeomkostninger for sundhedspersonale og priser fra Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, Region Hovedstaden. Ansøger antager, at patienter, der starter på behandling med cabotegravir/rilpivirin, har to kontrolbesøg om året ved en overlæge med en varighed af 15 min. Patienterne skal derudover i løbet af året have foretaget fem målinger af *viral load*, som analyseres af en bioanalytiker i forbindelse med besøg på hospitalet. For patienter, der behandles med komparator, antager ansøger, at patienterne har ét kontrolbesøg om året ved en overlæge med en varighed af 15 min. efterfulgt af en konsultation ved en sygeplejerske med en varighed af endnu 15 min. Patienterne skal i løbet af året også have foretaget tre målinger af *viral load*, hvilket gøres i forbindelse med besøg på hospitalet.

Medicinrådets vurdering af ansøgers antagelser vedr. monitoreringsomkostninger

Fagudvalget vurderer, at patienter, der behandles med komparator, årligt vil have to kontrolbesøg samt to målinger af *viral load*. Patienter, der behandles med cabotegravir/rilpivirin, vil derimod have fire kontroller samt fire målinger af *viral load* i det første år, hvorefter patienterne kan nøjes med to kontrolbesøg og to målinger af *viral load* de efterfølgende år. Fagudvalget er ikke enige med ansøger i, at varigheden for kontrolbesøg for patienter, der behandles med cabotegravir/rilpivirin, er 15 min. kortere sammenlignet kontrolbesøg for komparator. Fagudvalget mener, at sygeplejersken stadig vil have en del opgaver i forbindelse med kontrol, som ikke blot forsvinder, fordi patienten kommer ind til gentagne injektioner. Derfor vurderer fagudvalget, at hvert kontrolbesøg for cabotegravir/rilpivirin skal tillægges en efterfølgende konsultation ved en sygeplejerske med en varighed af 15 min. Dermed bliver varigheden af kontrolbesøg for cabotegravir/rilpivirin og komparator ens. Denne ændring vurderes at have en lille betydning for analysens resultat.

Anvendte ressourceforbrug kan ses i Tabel 4, og enhedsomkostningerne kan ses i Tabel 5.

**Tabel 4. Ressourceforbrug til monitorering**

	Cabotegravir/rilpivirin		Komparator
	År 1	År 2+	År 1+
Kontrolbesøg efterfulgt af konsultation ved sygeplejerske	4	2	2
Viral loads	4	2	2

Tabel 5. Omkostninger til monitorering

		Enhedsomkostning pr. time [DKK]	Kilde
Kontrolbesøg efterfulgt af konsultation ved sygeplejerske	Læge	1.316,00	Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger
	Sygeplejerske	554,00	Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger
Viral loads	Test	750,00	Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, Region Hovedstaden
	Bioanalytiker	508,00	Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger

Til at estimere omkostningerne for administration og monitorering har ansøger valgt at anvende timeomkostninger for forskelligt sundhedspersonale fra *Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger* som enhedsomkostninger. Dette betyder, at der er risiko for, at afledte omkostninger i forbindelse med besøgene på hospitalet ikke er inkluderet. Medicinrådet vælger derfor at udskifte enhedsomkostningerne for opstartsbesøg, kontrolbesøg, målinger af *viral load* og injektioner til 3.573 DKK, hvilket er 2021 DRG-taksten 25MA98 (MDC25 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år) i en følsomhedsanalyse. Hvis flere besøg falder samtidig, da antages DRG-taksten at dække for det samlede besøg.

Medicinrådet accepterer ansøgers tilgang vedr. monitoreringsomkostninger, men ændrer ressourceforbruget, således at dette stemmer overens med fagudvalgets forventninger til monitorering. Derudover udarbejder Medicinrådet en følsomhedsanalyse, hvor DRG-takster anvendes til at estimere administrations- og monitoreringsomkostningerne.

4.2.3 Patientomkostninger

Patientomkostninger er estimeret på baggrund af administrationsbesøg på hospitalet for cabotegravir/rilpivirin og inkluderer patientens effektive tid på hospitalet, ventetid og transporttid. For komparator har ansøger inkluderet patientomkostninger i forbindelse med målinger af *viral load*.



Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 179 DKK pr. time og transportomkostninger på 98,84 DKK pr. besøg, jf. *Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger*.

Medicinrådets vurdering af ansøgers antagelser vedr. patientomkostninger

Ansøger har kun inkluderet patientomkostninger i forbindelse med måling af *viral load* for komparator. Medicinrådet vælger derfor at inkludere patientomkostninger for kontrolbesøg og måling af viral load for både cabotegravir/rilpivirin og komparator. Derudover inkluderes også patientomkostninger i forbindelse med opstartsbesøg for cabotegravir/rilpivirin. Denne ændring vurderes at have lille betydning for analysens resultat.

Medicinrådets estimerede patienttid kan ses i Tabel 6.

Tabel 6. Estimat af effektiv patienttid

	Patienttid [minutter]
Opstartsbesøg	30
Kontrolbesøg	30
Viral load	15
Injektioner	15 (+ ekstra 15 min. til første administration)

Medicinrådet accepterer ansøgers tilgang til estimering af patientomkostninger. I Tabel 7 er estimater for patienternes ressourceforbrug vist.

Tabel 7. Estimerede patientomkostninger pr. måned

	Cabotegravir/rilpivirin		Komparator
	År 1	År 2+	År 1+
Patienttid, besøg [timer]	5,25	1,5	1,5
Patienttid, transport [antal]	7	6	2

Medicinrådet inkluderer patientomkostninger i forbindelse med administrations- og monitoreringsbesøg for både cabotegravir/rilpivirin og komparator i egen hovedanalyse.

4.3 Følsomhedsanalyser

Formålet med følsomhedsanalyserne er at undersøge usikkerhederne i analysen og de økonomiske konsekvenser af at justere de parametre, der er usikre. Fagudvalget ønskede i protokollen, at ansøger udarbejdede følsomhedsanalyser, der belyser potentialet for, at behandling med cabotegravir/rilpivirin administreres hos praktiserende læge eller i eget hjem. Ansøger har kun valgt at udarbejde en følsomhedsanalyse for hjemmebehandling,



hvor en udekørende sygeplejerske kører hjem til patienten. Dette skyldes, at cabotegravir/rilpivirin har en BEGR-udleveringstilladelse, der gør, at lægemidlet kun må udleveres fra hospitalet, og derfor vurderer ansøger ikke, at behandling vil foregå hos praktiserende læge.

I følsomhedsanalysen antager ansøger, at patienten efter to injektioner vil være klar til at overgå til hjemmebehandling. En injektion vurderes at vare 30 min. samt én times transporttid, da det antages, at der går én time, fra sygeplejersken forlader afdelingen, til vedkommende er tilbage på afdelingen igen.

Medicinrådets vurdering af ansøgers valg af følsomhedsanalyser

Medicinrådet accepterer ansøgers følsomhedsanalyse, men vælger ikke at præsentere analysen, idet fagudvalget i vurderingsrapporten ikke ser, at alternative scenarier for administration af injektionsbehandlingen end ved fremmøde på hospital vil få udbredt betydning. Medicinrådets udarbejder derudover en følsomhedsanalyse, hvor raltegravir, lamivudin og tenofovir disoproxil anvendes som komparator, da dette er 1. valg i lægemiddelrekommandationen for behandlingsnaive patienter med hiv-1-infektion.

Medicinrådet vælger ikke at præsentere ansøgers følsomhedsanalyse.

4.4 Opsummering af basisantagelser

I Tabel 8 opsummeres basisantagelserne i henholdsvis ansøgers og Medicinrådets hovedanalyse.

Tabel 8. Basisantagelser for ansøgers og Medicinrådets hovedanalyse

Basisantagelser	Ansøger	Medicinrådet
Tidshorisont	1 år	5,5 år
Diskonteringsrate	-	3,5 %
Komparator	Dolutegravir, abacavir og lamivudin	50 % dolutegravir, abacavir og lamivudin og 50 % bictegravir, emtricitabin og tenofovirafenamid
Inkluderede omkostninger	Lægemedielomkostninger Hospitalsomkostninger Patientomkostninger	Lægemedielomkostninger Hospitalsomkostninger Patientomkostninger
Dosering	Oral behandling: 30 mg cabotegravir plus 25 mg rilpivirin i 4 uger Injektionsbehandling: Intramuskulære injektioner med 600 mg cabotegravir plus 900 mg rilpivirin hver 2. måned	Oral behandling: 30 mg cabotegravir plus 25 mg rilpivirin i 4 uger Injektionsbehandling: Intramuskulære injektioner med 600 mg cabotegravir plus 900 mg rilpivirin hver 2. måned



5. Resultater

5.1 Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådets hovedanalyse bygger på samme antagelser som ansøgers hovedanalyse med undtagelse af de ændringer, der fremgår af Tabel 8.

De inkrementelle omkostninger forbundet med cabotegravir/rilpivirin i forhold til komparator varierer det første år, hvorefter de årlige inkrementelle omkostninger er konstante. Omkostninger for 2. år i behandling og frem er således baseret på de samme omkostninger, der blot diskonteres for hvert år.

Den gennemsnitlige inkrementelle omkostning pr. patient bliver [REDACTED] DKK i Medicinrådets hovedanalyse. Er analysen udført med AIP, bliver den inkrementelle omkostning pr. patient -13.000 DKK. Når behandlingsvarigheden antages at være 5,5 år, vil de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger pr. år være ca. [REDACTED] DKK pr. patient.

Resultaterne fra Medicinrådets hovedanalyse er præsenteret i Tabel 9.

Tabel 9. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse ved sammenligning med komparator, DKK, diskonterede tal

	Cabotegravir/rilpivirin	Komparator	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	21.823	13.698	8.125
Patientomkostninger	6.295	2.387	3.908
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

5.1.1 Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyser

Ved samme antagelser som i Medicinrådets hovedanalyse for meromkostninger har Medicinrådet udført en følsomhedsanalyse på parametrene listet i Tabel 10.

Tabel 10. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK

Scenarie	Inkrementelle omkostninger
Resultatet af hovedanalysen	[REDACTED]
Tidshorisont på 25 år	[REDACTED]
Komparator - raltegravir, lamivudin og tenofovir disoproxil	[REDACTED]
DRG-takster anvendes til at estimere administrations- og monitoreringsomkostningerne.	[REDACTED]



6. Budgetkonsekvenser

Budgetkonsekvenserne pr. år er baseret på antagelsen om, at cabotegravir/rilpivirin vil blive anbefalet som mulig standardbehandling. Man ser derfor på to scenarier:

- Cabotegravir/rilpivirin bliver anbefalet som mulig standardbehandling af Medicinrådet til indikationen, som denne analyse omhandler.
- Cabotegravir/rilpivirin bliver ikke anbefalet som mulig standardbehandling.

Budgetkonsekvenserne udgør forskellen mellem de samlede omkostninger i de to scenarier.

6.1 Ansøgers estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger har antaget, at der vil være ca. 221 patienter om året, der ved anbefaling vil være kandidater til behandling med cabotegravir/rilpivirin. Dette patientantal svarer til 3,75 % af de 5900 patienter, som er i behandling for hiv. Derudover antager ansøger en incidens på 9 patienter, svarende til 3,75 % af 250 nye patienter årligt, der diagnosticeres med hiv.

Ansøger antager, at cabotegravir/rilpivirin har et markedsoptag på 80 % i år 1 og 85 % i år 2, hvorefter markedsoptaget vil være 90 % i år 3, 4 og 5.

Medicinrådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Fagudvalget er blevet konsulteret i forhold til patientantal, hvis cabotegravir/rilpivirin anbefales som mulig standardbehandling, og hvis ikke cabotegravir/rilpivirin anbefales. Fagudvalget estimerer, at 295 patienter pr. år forventes at være kandidater til behandling med cabotegravir/rilpivirin til den pågældende indikation, svarende til 5 % af de 5900 patienter, som er i behandling for hiv. Derudover forventer fagudvalget at 20 nye patienter kommer i behandling årligt, se Tabel 11. Medicinrådet accepterer ansøgers estimat af markedsoptaget.

Tabel 11. Medicinrådets estimat af antal nye patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Cabotegravir/rilpivirin	236	17	18	18	18
Komparator	59	3	2	2	2
Anbefales ikke					
Cabotegravir/rilpivirin	0	0	0	0	0
Komparator	295	20	20	20	20



Medicinerådet har udført sin egen budgetkonsekvensanalyse, hvor patientantallet er ændret til 295 patienter det første år og 20 nye patienter pr. år.

6.2 Medicinerådets budgetkonsekvensanalyse

Medicinerådet har korrigeret følgende estimater i sin budgetkonsekvensanalyse i forhold til ansøgers budgetkonsekvensanalyse:

- 295 patienter det første år
- 20 nye patienter pr. år

Medicinerådet estimerer, at anvendelse af cabotegravir/rilpivirin vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 12.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. -1,4 mio. DKK i år 5.

Tabel 12. Medicinerådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale budgetkonsekvenser	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

7. Diskussion

Behandling med cabotegravir/rilpivirin er forbundet med inkrementelle omkostninger på ca. [REDACTED] DKK sammenlignet med behandling med komparator. De inkrementelle omkostninger er næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for cabotegravir/rilpivirin.

Komparator anvendt i Medicinerådets hovedanalyse er 50 % dolutegravir, abacavir og lamivudin og 50 % bictegravir, emtricitabin og tenofovirafenamid, da fagudvalget vurderer, at behandlingserfarne patienter, som er kandidater til behandling med cabotegravir/rilpivirin, på nuværende tidspunkt typisk vil være i behandling med en af disse to lægemiddelkombinationer. Hvis 1. valg i lægemiddelrekommandationen for behandlingsnaive patienter med hiv-1-infektion, raltegravir, lamivudin og tenofovir disoproxil anvendes som komparator, stiger de inkrementelle omkostninger med ca. [REDACTED] DKK.

Ansøger har anvendt timeomkostninger for forskelligt sundhedspersonale som enhedsomkostninger til estimering af administrations- og monitoreringsomkostninger, hvorfor der er risiko for, at afledte omkostninger på hospitalet ikke er inkluderet. I følsomhedsanalysen, hvor DRG-takster anvendes til at estimere administration- og monitoreringsomkostninger på hospitalet, stiger de inkrementelle omkostninger med ca. [REDACTED] DKK.



8. Referencer

1. Medicinraadet. Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende antiretrovirale lægemidler til behandlingsnaive patienter med hiv-1-infektion - version 1.1. 2020.
2. Statens Serum Institut. Hiv - opgørelse over sygdomsforekomst 2018. 2019.
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. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Mar 19 [cited 2020 Sep 9];382(12):1112–23. Available.
4. 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. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Mar 19 [cited 2020 Sep 9];382(12):1124–35. Availabl.
5. Overton ET, Richmond G, Rizzardini G, Jaeger H, Orrell C, Nagimova F, 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-inf.
6. Medicinraadet. Medicinrådets lægemiddelrekommandation og behandlingsvejledning vedrørende antiretrovirale lægemidler til behandlingsnaive patienter med hiv-1-infektion - version 1.1. 2020; Tilgængelig fra: https://medicinraadet.dk/media/jw0fae3r/medicinraadets-lagemiddelrek-og-beh-vejledning-antiretrovirale-lagemidler-til-hiv-1-infektion-vers-1-1_adlegacy.pdf



9. Versionslog

Versionslog		
Version	Dato	Ændring
2.0	15. juni 2022	Godkendt af Medicinrådet efter nyt pristilbud. Ingen yderligere ændringer.
1.0	28. april 2021	Godkendt af Medicinrådet.



10. Bilag

10.1 Resultatet af ansøgers hovedanalyse

I ansøgers hovedanalyse bliver den inkrementelle omkostning pr. patient [REDACTED] DKK. Resultaterne fra ansøgers hovedanalyse er præsenteret i Tabel 13.

Tabel 13. Resultatet af ansøgers hovedanalyse, DKK

	Cabotegravir/rilpivirin	Komparator	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	3.198	849	2.349
Patientomkostninger	4.884	2.681	2.203
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

10.2 Resultatet af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Ansøger har inkluderet de samme omkostninger i budgetkonsekvensanalysen, som er inkluderet i omkostningsanalysen, dog uden patientomkostninger.

Med de ovenstående antagelser om patientantal og markedsandel estimerer ansøger, at anvendelse af cabotegravir/rilpivirin vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Ansøgers estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af Tabel 14.

Tabel 14. Ansøgers hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale budgetkonsekvenser	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Information fra forhandlingen

Det er Amgros' vurdering, at vi har opnået den bedst mulige pris. Denne vurdering baserer vi på at

[REDACTED]

[REDACTED]

Konkurrencesituationen

Medicinerådet har udarbejdet en behandlingsvejledning med tilhørende lægemiddelrekommandation for lægemidler til behandlingsnaive patienter med hiv-1-infektion. Lægemiddelrekommandationen trådte i kraft d. 1. juli 2020. Cabotegravir + rilpivirin er indikeret til behandlingserfarne patienter, og er derfor ikke relevant at indplacere i behandlingsvejledningen eller lægemiddelrekommandationen.

I praksis vil cabotegravir + rilpivirin konkurrere med lægemidler fra behandlingsvejledningen, da en overvejende andel af patienterne i HIV-behandling vil skifte behandling løbende grundet resistensudvikling. Dette afspejles også i Medicinerådets valg af komparatorer.

Der er stor konkurrence på HIV-området, grundet de mange lægemidler og kombinationsmuligheder. Der findes derfor i behandlingsvejledningen 12 behandlingsmuligheder under "Anvend" og 26 behandlingsmuligheder under "Overvej".

I tabellen herunder ses lægemiddelpriserne for cabotegravir + rilpivirin i forhold til de 12 tabletbehandlinger fra Medicinerådets lægemiddelrekommandation, der er placeret under "Anvend".

Tabel 2 - Sammenligning af lægemiddelpriser

Lægemiddel		SAIP pr. lægemiddel pr. år	Totale regime omkostninger (SAIP)
	Cabotegravir	████████	████████
	Rilpivirin	████████	
Komparatorer			
1	Isentress (raltegravir)	████████	████████
	Lamivudin "Teva pharma BV"	████████	
	Tenofovir disoproxil Glenmark	████████	
2	Isentress (raltegravir)	████████	████████
	Tenofovir disoproxil/Emtricitabine Glenmark	████████	
3	Tivicay (dolutegravir)	████████	████████
	Lamivudin "Teva pharma BV"	████████	
	Tenofovir disoproxil Glenmark	████████	
4	Tivicay (dolutegravir)	████████	████████
	Abacavir/Lamivudin Glenmark	████████	
5	Tivicay (dolutegravir)	████████	████████
	Tenofovir disoproxil/Emtricitabine Glenmark	████████	
6	Biktarvy*	████████	████████
7	Isentress (raltegravir)	████████	████████
	Emtriva (emtricitabin)	████████	
	Tenofovir disoproxil Glenmark	████████	
8	Triumeq*	████████	████████
9	Tivicay (dolutegravir)	████████	████████
	Lamivudin "Teva pharma BV"	████████	
	Ziagen (abacavir)	████████	
10	Tivicay (dolutegravir)	████████	████████
	Emtriva (emtricitabin)	████████	
	Tenofovir disoproxil Glenmark	████████	
11	Isentress (raltegravir)	████████	████████
	Descovy (emtricitabin/tenofovir alafenamid)	████████	
12	Tivicay (dolutegravir)	████████	████████
	Descovy (emtricitabin/tenofovir alafenamid)	████████	

*Biktarvy og Triumeq er valgt som 50/50 komparatorer i Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyse.

Status fra andre lande

Norge: Den 22. marts 2021 anbefalede Beslutningsforum i Norge behandlingen som mulig standardbehandling med følgende begrænsning¹: ” *Kabotegravir-injeksjon (Vocabria) i kombinasjon med rilpivirin-injeksjon (Rekambys) innføres til behandling av hiv-infeksjon hos voksne som er virologisk suppressert på et stabilt antiretroviralt regime og som er motivert for behandling, men som har utfordringer med daglig tablettbehandling.*”

England: Anbefalet²

Konklusjon

Amgros vurderer, at vi har opnået den bedst mulige pris på Vocabria (cabotegravir) + Rekambys (rilpivirin).

¹ <https://nyemetoder.no/metoder/kabotegravir-vocabria>

² <https://www.nice.org.uk/guidance/ta757/chapter/1-Recommendations>

Til Medicinrådet

Revurdering af cabotegravir/rilpivirin til behandlingserfarne patienter med hiv-1 infektion

3. Maj 2022

Hermed fremsendes indstilling til revurdering af anbefalingen på lægemidlerne cabotegravir/rilpivirin til behandling af hiv-1 infektion på baggrund af tilbud om ny pris.

Cabotegravir/rilpivirin indikation:

Vocabria(cabotegravir) injektionsvæske er indiceret, sammen med rilpivirin injektionsvæske, til behandling af infektion med human immundefekt virus type 1 (hiv-1) hos voksne, som er virologisk supprimerede (hiv-1-RNA <50 kopier/ml) på et stabilt antiretroviralt regime uden aktuell eller tidligere evidens for viral resistens over for, og intet tidligere virologisk svigt med, midler af NNRTI- og INI-klassen.

Da sidste prisforhandling fandt sted i august 2021 indledes med et kort resumé af vurderingen fra Medicinrådet:

Cabotegravir/rilpivirin blev vurderet i Medicinrådet i april 2021. Anbefalingen lød:

Medicinrådet **anbefaler ikke** cabotegravir/rilpivirin fordi:

- *lægemidlet ikke er bedre end den behandling, man bruger i dag. Injektionsbehandlingen kan være en fordel for de patienter, som oplever udfordringer med den daglige tabletbehandling, men er også forbundet med lidt flere bivirkninger. Samtidig koster det mere. Derfor bliver sundhedsvæsenets omkostninger til lægemidlet for høje.*

På baggrund af dette indsendte GSK en ny pris, der blev behandlet i Medicinrådet d. 1. september 2021. Fremsendte tilbud ændrede ikke status på anbefalingen.

Link til den gældende konklusion i form af bilag til anbefaling samt anbefalingen er at finde i mailen.

Forløb siden 1. september

Klinikerne har ansøgt de regionale lægemiddelkomiteer om tilladelse til ibrugtagning af cabotegravir/rilpivirin. Få patienter er for nærværende opstartet i behandling på tværs af Danmark. Nyt SmPC gør det muligt at undlade opstart med en måneds tablet behandling:

Læge og patient kan beslutte at tage cabotegravir tabletter som oral indledning inden påbegyndelse af Vocabria injektion for at vurdere tolerabilitet over for cabotegravir (se tabel 1) eller kan gå direkte til Vocabria injektioner.

Forventet patientpopulation i Medicinrådets vurdering:

Fagudvalget forventer, at 2-5 % af behandlingserfarne hiv-patienter vil kandidere til behandlingen på grund af udfordringer med de nuværende behandlingstilbud. Det er f.eks. patienter, som oplever væsentlige udfordringer eller gener ved daglig tabletindtagelse, der medfører behandlingsrelateret nedsat livskvalitet, dårlig compliance eller generende bivirkninger. Det kan også være patienter, der tager meget medicin pga. behandling for andre sygdomme. På sigt kan en større gruppe af patienter være interesserede i behandlingen.

Værdien af injektionsbehandlingen for patienten består i den alternative administrationsform, hvilket illustreres i patienttilfredshedundersøgelsen i de relevante studier.

Opfølgning på inkluderede studier i ansøgning på cabotegravir/rilpivirin.

I ansøgningen var følgende studier inkluderet: FLAIR, ATLAS, ATLAS-2M og LATTE-2.

Til Medicinrådet

Revurdering af cabotegravir/rilpivirin til behandlingserfarne patienter med hiv-1 infektion

3. Maj 2022

Siden Medicinrådets anbefaling er der i november 2021 publiceret opfølgende resultater for ATLAS-2M ved uge 96, samt i februar 2022 fremlagt opfølgende resultater via abstract ved uge 152 på CROI 2022.

I ATLAS-2M er ingen patienter på tabletbehandling.

	Phase	Oral SOC	LA CAB+RPV Q1M	LA CAB+RPV Q2M	Week 48	Week 96	Week 152
FLAIR	3	√	√		√	√	
ATLAS	3	√	√		√		
ATLAS-2M	3		√	√	√	√	√
LATTE-2	2b	√	√	√	√	√	

Abbreviations SOC: standard of care; LA: long-acting; CAB: cabotegravir; RPV: rilpivirine; Q1M: once monthly; Q2M: every second month.

Data for uge 96 kan tilgås via dette link:

[Long-acting cabotegravir and rilpivirine dosed every 2 months in adults with HIV-1 infection \(ATLAS-2M\), 96-week results: a randomised, multicentre, open-label, phase 3b, non-inferiority study - ScienceDirect](#)

Data for uge 152 kan tilgås via dette link:

[LONG-ACTING CABOTEGRAVIR + RILPIVIRINE EVERY 2 MONTHS: ATLAS-2M WEEK 152 RESULTS \(croiconference.org\)](#)

Hovedpunkter fra ATLAS 2M 152 ugers data:

ATLAS- 2M er et fase 3b, randomiseret, multicenter studie, der vurderer effekt og sikkerhed af CAB+RPV LA Q8W vs. Q4W.

Primær endepunkt er antallet af patienter med plasma HIV-1 RNA \geq 50 kopier/ml ved uge 48.

Øvrige eksplorative end-points er:

- antallet af patienter med plasma HIV-1 RNA < 50 kopier/ml
- incidens af confirmeret virologisk svigt
- tolerabilitet
- sikkerhed
- patienttilfredshed

Resultat ved uge 152:

- CAB + RPV LA Q8W viste non-inferiør effekt vs. Q4W
 - 11 (2,1%) og 2 (0,4%) af deltagerne i Q8W og Q4W armene havde CVF, hvilket svarer til yderligere 2 deltagere siden uge 96.
- Stor grad af virologisk suppression 86-87% af deltagerne havde HIV-1 RNA < 50 kopier/ml
- Sikkerhedsprofilen var sammenlignelig og ingen nye bivirkninger
- Fortsat høj tolerabilitet
- Patienttilfredsheden blev forøget signifikant til fordel for Q8W under hele studieforløbet

Komparator i den sundhedsøkonomiske afrapportering:

Fagudvalget vurderer, at behandlingserfarne patienter, som er kandidater til behandling med cabotegravir/rilpivirin, på nuværende tidspunkt oftest behandles med enten dolutegravir, abacavir og lamivudin eller bictegravir, emtricitabin og tenofovirafenamid.

Komparator ændres i Medicinrådets hovedanalyse til at bestå af 50 % dolutegravir, abacavir og lamivudin (Triumeq) og 50 % bictegravir, emtricitabin og tenofovirafenamid (Biktavy).

Til Medicinrådet

Revurdering af cabotegravir/rilpivirin til behandlingserfarne patienter med hiv-1 infektion

3. Maj 2022

GSK tilbyder følgende pris for cabotegravir/rilpivirin behandlingsregime.

Med udgangspunkt i konklusionen fra de foregående vurderinger, imødekommer GSK nu Medicinrådets ønske om omkostningsneutrale lægemiddelomkostninger, sammenlignet med de valgte komparatorer. Bemærk,

- at der ikke findes en relevant behandlingsvejledning, idet depotbehandlingen er relevant for behandlingserfarne HIV-patienter
- AIP er faldet med 2,5% siden vurderingsrapporten blev udfærdiget i henhold til Prisloftsaftalen

Behandling med cabotegravir/rilpivirin gives hver anden måned. Priserne er opgivet i danske kroner.

Nuværende tenderpriser

Lægemiddel	AIP pr. behandling	Pris pr. måned	Nuværende pris pr. behandling	Nuværende pris pr. måned
Cabotegravir/rilpivirin (Vocabria+Rekambys)	13.933,52	6.966,76	██████████	██████████
Lamivudin, abacavir og dolutegravir (Triumeq)	6.893,24	6.893,23	██████████	██████████
Emtricitabin, tenofovir alafenamid og bictegravir (Biktarvy)	9.754	9.754	██████████	██████████

Nyt pristilbud

Lægemiddel	AIP pr. behandling	Pris pr. måned	Ny pris pr. behandling	Ny pris pr. måned
Cabotegravir/rilpivirin (Vocabria+Rekambys)	13.933,52	6.966,76	██████████	██████████

SKU pris for lægemidlerne Vocabria og Rekambys.

Lægemiddel	AIP	Nuværende pris	Ny pris pr. Lægemiddel
Cabotegravir (Vocabria)	9.520,95	██████████	██████████
Rilpivirin (Rekambys)	4.412,57	██████████	██████████

Konfidentielle priser er markeret med gult og kan derfor ikke offentliggøres.

Om muligt er vores ønske, at revurderingen kommer på rådsmødet inden sommerferien 2022.

Vi ser frem til at høre fra jer.

Med venlig hilsen

Merete Lykkegaard

Market Access & Tender Manager

GSK

Delta Park 37, DK-2665 Vallensbæk Strand

Email merete.s.lykkegaard@gsk.com



Til Medicinrådet

**Revurdering af cabotegravir/rilpivirin til behandlingserfarne patienter med hiv-1
infektion**

3. Maj 2022

Mobile +45 2469 9332

Medicinrådets vurdering vedrørende cabotegravir/ rilpivirin til behandling af hiv-1-infektion



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og indikationsudvidelser skal anbefales som mulig standardbehandling. Medicinrådet udarbejder også behandlingsvejledninger og rekommandationer for anvendelse af medicin på sygehusene. Derudover kan Medicinrådet tage andre typer sager op, der handler om medicinanvendelse.

Om vurderingsrapporten

Vurderingsrapporten indeholder Medicinrådets vurdering af, hvilken værdi lægemidlet har for patienten i forhold til nuværende standardbehandling.

Værdien for patienten og omkostningerne for samfundet danner grundlaget for Medicinrådets beslutning om, hvorvidt lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling. Dette bliver sammenfattet i Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidlet.

Lægemidlet er vurderet efter *Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

Dokumentoplysninger	
Godkendelsesdato	24. marts 2021
Dokumentnummer	111725
Versionsnummer	1.0



Indholdsfortegnelse

1.	Medicinrådets konklusion.....	3
2.	Begreber og forkortelser.....	5
3.	Introduktion	6
3.1	Hiv-1-infektion	6
3.2	Cabotegravir/rilpivirin.....	6
3.3	Nuværende behandling	7
4.	Metode.....	8
5.	Resultater	8
5.1	Klinisk spørgsmål.....	8
5.1.1	Litteratur	8
5.1.2	Databehandling og analyse.....	12
5.1.3	Evidensens kvalitet	13
5.1.4	Effektestimater og kategorier	14
5.1.5	Fagudvalgets konklusion.....	27
6.	Andre overvejelser	28
6.1	Lægemiddelinteraktioner med rilpivirin	28
6.2	Håndtering af behandlingsophør og dårlig compliance.....	29
6.3	Ændret ressourceforbrug.....	29
7.	Relation til behandlingsvejledning.....	30
8.	Referencer	31
9.	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	33
10.	Versionslog	35
11.	Bilag.....	36
	Bilag 1: Cochrane – risiko for bias	36
	Bilag 2: GRADE.....	40



1. Medicinrådets konklusion

Medicinrådet vurderer, at injektionsbehandling med cabotegravir/rilpivirin hver anden måned til behandlingserfarne voksne patienter med hiv-1-infektion har ingen dokumenteret merværdi sammenlignet med tabletbehandling med to nukleotid- og nucleosid-revers-transkriptasehæmmere (NRTI'er) og et 3. stof. Evidensens kvalitet vurderes at være lav.

Patienterne skal være virologisk suppresserede og uden aktuel eller tidligere evidens for viral resistens over for og intet tidligere virologisk svigt med midler af non-nukleosid-revers-transkriptasehæmmer (NNRTI'ere)- og integrasehæmmer-klassen.

© Medicinrådet, 2021
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 24. marts 2021



MEDICINRÅDET KATEGORISERER LÆGEMIDLERS VÆRDI I EN AF FØLGENDE KATEGORIER:

- **Stor merværdi:** Der er påvist en stor forbedring i effektforhold i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis markant forbedret overlevelse, markant reduktion i forekomsten af alvorlige symptomer og/eller alvorlige bivirkninger.
- **Moderat merværdi:** Der er påvist en moderat forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis moderat forbedret overlevelse, moderat reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Lille merværdi:** Der er påvist en lille forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis en dokumenteret forbedret overlevelse, en reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Merværdi af ukendt størrelse:** Der er påvist en forbedring i forhold til gældende standardbehandling, men størrelsen af forbedring kan ikke bestemmes. Lægemidlets merværdi er som minimum lille, men kunne også være moderat eller stor.
- **Ingen dokumenteret merværdi:** Der er ikke påvist en merværdi i forhold til gældende standardbehandling. Omvendt tyder den tilgængelige evidens heller ikke på, at der er en negativ værdi.
- **Negativ værdi:** Der er påvist en negativ værdi i forhold til gældende standardbehandling.

I nogle situationer er det ikke muligt at kategorisere lægemidlets samlede værdi. De situationer opstår, når evidensgrundlaget for vurderingen er for usikkert til at kategorisere værdien jf. Medicinrådets metoder (fx på grund af usikkerheder omkring effektforhold og spinkelt datagrundlag). Medicinrådet konkluderer da, at samlet værdi ikke kan kategoriseres. Medicinrådet vil i disse tilfælde argumentere for, om der er grund til at formode, at det nye lægemiddel er dårligere eller evt. bedre end gældende standardbehandling, eller der ikke er grund til at skelne mellem behandlingerne. Det sker på baggrund af det foreliggende datagrundlag og fagudvalgets kliniske erfaring. Vurderingen er forbundet med større usikkerhed end vurderinger, hvor lægemidlets værdi kan kategoriseres.

MEDICINRÅDET VURDERER KVALITETEN AF DE DATA, DER LIGGER TIL GRUND FOR VURDERINGEN AF LÆGEMIDLET (EVIDENSENS KVALITET) I EN AF FØLGENDE GRADE-KATEGORIER:

- **Høj:** Nye studier vil med meget lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Moderat:** Nye studier vil med lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Lav:** Nye studier vil med moderat sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Meget lav:** Nye studier vil med høj sandsynlighed ændre konklusionen.



2. Begreber og forkortelser

Aids:	<i>Acquired immunodeficiency syndrome (erhvervet immundefekt syndrom)</i>
AE:	<i>Adverse event</i>
CD4:	<i>Cluster of differentiation 4</i>
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
EUnetHTA:	<i>European Network for Health Technology Assessment</i>
FDA:	<i>The Food and Drug Administration</i>
FINOSE:	Finland, Norge og Sveriges samarbejde om medicinske teknologivurderinger
GRADE:	System til at vurdere evidens (<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>)
HTA:	Medicinsk teknologivurdering (<i>Health Technology Assessment</i>)
IQWiG:	<i>The Institute for Quality and Efficiency in Healthcare</i>
ITT:	<i>Intention to treat</i>
MKRF:	Mindste klinisk relevante forskel
NICE:	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparison and Outcome</i>)
NNRTI:	Non-nukleosid-revers-transkriptasehæmmer
NRTI:	Nukleosid- og nukleotid-revers-transkriptasehæmmer
PP:	<i>Per Protocol</i>
RCT	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RR:	Relativ risiko
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>



3. Introduktion

Formålet med Medicinrådets vurdering af cabotegravir/rilpivirin til behandling af hiv-1-infektion er at vurdere den værdi, lægemidlet har, sammenlignet med dansk standardbehandling.

Vurderingen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en endelig ansøgning fra GSK. Medicinrådet modtog ansøgningen den 27. januar 2021.

Det kliniske spørgsmål er:

Hvilken værdi har cabotegravir/rilpivirin givet som injektionsbehandling sammenlignet med to NRTI'er og et tredje stof for behandlingserfarne patienter med hiv-1-infektion?

3.1 Hiv-1-infektion

Hiv-infektion er en kronisk infektion med human immundefektvirus (hiv), som primært overføres seksuelt og via blod. Hiv angriber immunforsvaret ved at inficere de hvide blodlegemer, som kaldes CD4-celler (også kaldet CD4-positive T-hjælper lymfocytter). Hvis infektionen ikke behandles, ødelægger hiv-virusen CD4-cellerne, og mængden af CD4-celler falder. Det medfører, at den inficerede persons immunforsvar gradvist svækkes og kan resultere i, at personen udvikler aids, som er en dødelig sygdom [1].

Der findes to typer af hiv, type 1 og 2. Den danske patientpopulation har overvejende hiv-1-infektion. Diagnosen hiv-1-infektion stilles ved påvisning af antistoffer mod hiv. Antallet af nydiagnosticerede hiv-patienter i Danmark har i mange år ligget stabilt mellem 200 og 300 personer, men har været faldende de seneste år og ligger nu omkring 200 [2]. I 2018 blev 159 personer i Danmark diagnosticeret med hiv. Herudover blev 59 personer, som allerede var diagnosticeret i udlandet, anmeldt i Danmark [2].

Ifølge Statens Seruminstits estimat levede ca. 6.500 mennesker med hiv i Danmark i 2018, heriblandt personer der ikke er diagnosticerede [2]. Ifølge data fra Statens Serum Institut lever 5.900 patienter i Danmark med diagnosticeret hiv [2].

3.2 Cabotegravir/rilpivirin

Cabotegravir/rilpivirin på tablet- og injektionsform er indiceret til henholdsvis indledende kortvarig behandling og længerevarende behandling af behandlingserfarne voksne patienter med hiv-1 uden påvist eller mistænkt viral resistens overfor cabotegravir eller rilpivirin. Cabotegravir injektionsvæske er indiceret, sammen med rilpivirin injektionsvæske, til behandling af infektion med human immundefekt virus type 1 (hiv-1) hos voksne, som er virologisk suppresserede (hiv-1-RNA < 50 kopier/ml) på et stabilt antiretroviralt regime uden aktuel eller tidligere evidens for viral resistens over for eller virologisk svigt under behandling med midler af non-nukleosid-revers-transkriptase-hæmmere (NNRTI'ere)- og integrasehæmmer-klassen.



Cabotegravir/rilpivirin er en to-stofsbehandling bestående af cabotegravir, som tilhører gruppen af integrasehæmmere, og rilpivirin, som tilhører gruppen af non-nukleosid-revers-transkriptase-hæmmere (NNRTI'ere). Cabotegravir hæmmer aktiviteten af proteinet hiv-integrase og forhindrer herved integration af hiv-DNA i værtens DNA. Rilpivirin hæmmer proteinet hiv-revers-transkriptase, en hiv-specifik RNA-afhængig DNA-polymerase, som omsætter det virale RNA til DNA.

Cabotegravir og rilpivirin er tilgængelige som enkeltstoftabletter á henholdsvis 30 mg og 25 mg og som injektionsvæske med henholdsvis 600 mg og 900 mg til behandling hver 2. måned og 400 og 600 mg til behandling hver måned. Tabletterne doseres én gang i døgnet i de første 4 uger af behandlingen. Herefter administreres injektionsvæskerne som to intramuskulære injektioner hver måned eller hver 2. måned.

Hos Medicinrådet har ansøger ansøgt om vurdering af injektionsbehandling hver 2. måned. Pakningerne til månedlig dosering vil ikke blive markedsført i Europa.

Rilpivirin har allerede markedsføringstilladelse som enkeltstofstabelt til behandling af behandlingsnaive patienter i 3-stofskombination, men indgår ikke i den senest publicerede lægemiddelrekommandation vedr. behandlingsnaive patienter [3]. Rilpivirin anvendes i klinisk praksis til behandlingserfarne patienter.

Fagudvalget forventer, at 2-5 % af behandlingserfarne hiv-patienter vil kandidere til behandlingen på grund af udfordringer med de nuværende behandlingstilbud. Det er f.eks. patienter, som oplever væsentlige udfordringer eller gener ved daglig tabletindtagelse, der medfører behandlingsrelateret nedsat livskvalitet, dårlig compliance eller generende bivirkninger. Det kan også være patienter, der tager meget medicin pga. behandling for andre sygdomme. På sigt kan en større gruppe af patienter være interesserede i behandlingen.

3.3 Nuværende behandling

Målet med behandling af hiv-1-infektion er at supprimere hiv-viral replikation til umåleligt lavt niveau og dermed forhindre, at patienten udvikler aids og dør. En vellykket behandling eliminerer også hiv-smitte.

Siden 1995 har der været effektiv behandling mod hiv-1-infektion, som i dag anses for at være en kronisk sygdom. Hiv-1-infektion behandles med en kombination af flere antiretrovirale lægemidler. De antiretrovirale midler virker hæmmende på proteiner i hiv, så virus ikke kan formere og sprede sig til nye CD4-celler og svække immunsystemet [4,5]. Der vil dog stadig være virus i kroppen, og behandlingen er således ikke helbredende og må derfor forventes at være livslang.

Danske patienter behandles som standard med en kombinationsbehandling af to nukleosid-revers-transkriptasehæmmere (NRTI'ere) og et tredje stof, som enten er én non-nukleosid-revers-transkriptasehæmmer (NNRTI), proteasehæmmer eller integrasehæmmer [4,6]. Det seneste år er behandling med to-stofskombinationen,



dolutegravir/lamivudin, også blevet en del af det etablerede behandlingsregime, og to-stofskombinationen dolutegravir/rilpivirin anvendes også til udvalgte behandlingserfarne patienter [1,3].

Det er ikke en bestemt kombination af de antiretrovirale lægemidler, der betragtes som standardbehandling, da valg af behandlingsregime er afhængig af flere faktorer (f.eks. bivirkninger og resistens til tidligere behandlinger), og mange patienter skifter regime i behandlingsforløbet. Behandlingen skiftes, hvis der optræder resistensudvikling, bivirkninger, betydelige interaktioner med andre lægemidler eller adhærensproblemer. Op til 50 % af patienterne skifter medicin inden for det første år [4]. Valget af et alternativt behandlingsregime kan være komplekst, da der tages hensyn til patientens medicinhistorie, interaktioner og resistens mod antiretrovirale midler [4,6]. Der tages også hensyn til nemhed for patienten ved medicinindtaget.

4. Metode

Medicinrådets protokol for vurdering af cabotegravir/rilpivirin beskriver sammen med *Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, hvordan Medicinrådet vil vurdere lægemidlets værdi for patienterne.

5. Resultater

5.1 Klinisk spørgsmål

5.1.1 Litteratur

Nedenfor beskriver og vurderer Medicinrådet den litteratur, som ansøger har anvendt i sin endelige ansøgning.

Ansøgningen baserer sig på de fire studier, der er angivet i protokollen, og som fremgår af tabel 1. Som det fremgår af tabel 1, indeholder fase 2b-studiet LATTE-2 en direkte sammenligning mellem den ansøgte behandlingsmodalitet (injektionsbehandling hver anden måned og en egnet komparator (oral tabletbehandling med to NRTI'er og et tredjestof). De øvrige studier sammenligner cabotegravir/rilpivirin-injektionsbehandling hver måned med enten injektionsbehandling hver anden måned eller oral tabletbehandling. Disse studier indgår også i vurderingen. Studiepopulationerne i LATTE-2 og FLAIR udgøres af behandlingsnaive patienter, men fagudvalget vurderer, at det ikke påvirker studiernes sammenlignelighed eller overførbare til den danske population, da studierne inkluderer 20 uger med oral tabletbehandling inden skift til injektionsbehandling.



LATTE-2

LATTE-2 er et 3-armet randomiseret ublindet fase 2b-studie, som sammenligner oral tabletbehandling (N = 56) med injektionsbehandling med cabotegravir/rilpivirin administreret enten hver fjerde uge (N = 115) eller hver ottende uge (N = 115). Studiet inkluderede behandlingsnaive patienter, som ikke tidligere måtte være behandlet med hiv-intergrasehæmmere eller non-nucleosid-revers-transkriptasehæmmere (NNRTI'ere).

Studiet bestod af en 20 ugers induktionsperiode, hvor patienterne fik daglig oral tabletbehandling med cabotegravir, abacavir og lamivudin. De 4 sidste uger af induktionsperioden blev behandlingen suppleret med oral rilpivirin. Patienter med hiv-RNA under 50 kopier/ml kunne gå videre til vedligeholdelsesfasen, hvor de blev randomiseret til enten injektionsbehandling hver måned, injektionsbehandling hver anden måned eller fortsat oral tabletbehandling med cabotegravir, abacavir og lamivudin. Der er data for de relevante effektmål efter 48 og efter 96 uger. Fagudvalget bemærker, at LATTE-2 er et lille studie med få patienter i forhold til de øvrige studier, og at induktionsperioden adskiller sig fra de øvrige ved at inkludere cabotegravir i den 20 ugers induktionsfase samt i de fire uger, hvor patienterne behandles med rilpivirin, inden de randomiseres til de tre behandlingsarme.

FLAIR

FLAIR er et randomiseret ublindet fase 3-studie, som sammenligner administration af injektionsbehandling med cabotegravir/rilpivirin hver fjerde uge (N = 283) med daglig oral tabletbehandling (dolutegravir/abacavir/lamivudin) (N = 283). Studiet inkluderede behandlingsnaive voksne patienter.

Studiet startede med en 16 ugers induktionsperiode med oral tabletbehandling med dolutegravir/abacavir/lamivudin eller dolutegravir og et backbone uden abacavir (i de få tilfælde, hvor abacavir ikke kunne anvendes). Patienter, som tolererede induktionsbehandling og opnåede viral suppression (hiv-RNA under 50 kopier/ml), blev randomiseret til enten at forsætte den orale behandling eller skifte til injektionsbehandling med cabotegravir/rilpivirin hver måned indledt af fire ugers tabletbehandling med dolutegravir og rilpivirin.

ATLAS

ATLAS er et randomiseret ublindt fase 3-studie, som sammenligner administration af injektionsbehandling med cabotegravir/rilpivirin hver fjerde uge (N = 308) med daglig oral tabletbehandling (to NRTI'er + et tredje stof), (N = 308). Studiet inkluderede behandlingserfarne voksne patienter, som var i uafbrudt behandling med deres første eller andet behandlingsregime, og som havde haft under 50 hiv-RNA-kopier/ml i minimum 12 måneder inden screening til studiet. Patienterne havde mediant været i behandling i 52 måneder, varierende fra 7 måneder til 21 år.

Patienterne blev randomiseret til enten at fortsætte den orale tabletbehandling eller at skifte til injektionsbehandling med cabotegravir/rilpivirin hver måned efter en 4 ugers induktion med oral cabotegravir/rilpivirin.



Tabel 1. Oversigt over studier. Intervention og komparator i overensstemmelse med det kliniske spørgsmål er markeret med fed

Publikationer	Klinisk forsøg	Intervention	Komparator(er)
<p><i>Long-acting intramuscular cabotegravir and rilpivirine in adults with HIV-1 infection (LATTE-2): 96-week results of a randomised, open-label, phase 2b, non-inferiority trial</i></p> <p>Margolis DA et al. Lancet. 2017;390(10101):1499-1510 [7]</p>	<p>LATTE-2 (NCT02120352)</p> <p>Fase 2b</p>	<p>Injektion hver anden måned (hver 8. uge)</p> <p>600 mg cabotegravir 900 mg rilpivirin</p>	<p>Injektion hver måned (hver 4. uge)</p> <p>400 mg cabotegravir 600 mg rilpivirin</p> <p>Og</p> <p>Daglig oral tabletbekandling</p> <p>(cabotegravir/abacavir/ lamivudin)</p>
<p><i>Patient-reported tolerability and acceptability of cabotegravir + rilpivirine long-acting injections for the treatment of HIV-1 infection: 96-week results from the randomized LATTE-2 study</i></p> <p>Murray M et al. HIV Res Clin Pract. 2019 Aug-Oct;20(4-5):111-122 [8]</p>	<p>Behandlingsnaive patienter</p>		
<p><i>Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine after Oral Induction for HIV-1 Infection</i></p> <p>Orkin C et al. N Engl J Med. 2020; 382(12):1124-1135 [9]</p>	<p>FLAIR (NCT02938520)</p> <p>Fase 3</p>	<p>Injektion hver måned (hver 4. uge)</p> <p>400 mg cabotegravir 600 mg rilpivirin</p>	<p>Daglig oral tabletbekandling</p> <p>Triumeq (Dolutegravir/abacavir/ lamivudin)</p>
<p><i>Long-acting cabotegravir + rilpivirine for treatment in adults with HIV-1 infection: Week 96 results of the randomized, open-label, Phase 3 FLAIR study</i></p> <p>Orkin C et al. Accepted for publication in Lancet</p>	<p>Behandlingsnaive patienter</p>		
<p><i>Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of HIV-1 Suppression</i></p> <p>Swindells S et al. N Engl J Med. 2020; 382(12):1112-1123 [10]</p>	<p>ATLAS (NCT02951052)</p> <p>Fase 3</p>	<p>Injektion hver måned (hver 4. uge)</p> <p>400 mg cabotegravir 600 mg rilpivirin</p>	<p>Daglig oral tabletbekandling</p> <p>To NRTI'er + et tredje stof</p>
<p><i>Patient-Reported Outcomes in ATLAS and FLAIR Participants on Long-Acting Regimens of Cabotegravir and Rilpivirine Over 48 Weeks.</i></p> <p>Murray M et al. AIDS Behav. 2020; 24(12):3533-3544 [11]</p>	<p>Behandlings- erfarne patienter</p>		
<p><i>Long-acting cabotegravir and rilpivirine dosed every 2 months in adults with HIV-1 infection (ATLAS-2M) 48-week results: a randomised, open-label, phase 3b, non-inferiority study</i></p> <p>Overton et al. Lancet. 2021; 396(10267):1994-2005 [12]</p>	<p>ATLAS-2M NCT03299049</p> <p>Fase 3</p> <p>Behandlings- erfarne patienter</p>	<p>Injektion hver måned (hver 4. uge)</p> <p>400 mg cabotegravir 600 mg rilpivirin</p>	<p>Injektion hver anden måned (hver 8. uge)</p> <p>600 mg cabotegravir 900 mg rilpivirin</p>



ATLAS-2M

ATLAS-2M er et randomiseret ublindet fase-3 studie, som sammenligner administration af injektionsbehandling med cabotegravir/rilpivirin hver måned (N = 523) med administration hver anden måned (N = 522). Studiet inkluderede behandlingserfarne voksne patienter, hvoraf nogle af dem fortsatte fra ATLAS-studiet over i ATLAS-2M. Patienterne havde mediant været i behandling i 58 måneder. For de patienter, der fortsatte fra ATLAS, afhang behandlingen i ATLAS-2M af hvilken studiearm i ATLAS, de havde været randomiseret til. Patienter fra injektionsbehandlingsarmen blev randomiseret til enten at fortsætte injektionsbehandling hver fjerde uge eller skifte til injektionsbehandling hver 8. uge.

Tabel 2. Baselinekarakteristika

Studie-arm	Alder, median (range)	Mænd (%)	CD4 (celler/mm ³), gns. ± SD og/el. median (IQR)	Viral load log/kopier/ml median (IQR)	Tidligere 3. stof
LATTE-2 (oral)	35 (19-57)	82	518 (417-630)	Median: 4,29 (4,01-4,74) ≥ 100.000: 12	20 uger med cabotegravir
LATTE-2 (Q8W)	35 (20-64)	93	449 (343-618)	4,42 (4,05-4,80) ≥ 100.000: 14	20 uger med cabotegravir
LATTE-2 (Q4W)	36 (19-62)	94	499 (359-624)	4,46 (4,00-4,97) ≥ 100.000: 24	20 uger med cabotegravir
FLAIR (oral)	34 (18-68)	77	< 200: 8 200 ≥ x < 350: 23 350 ≥ x < 500: 31 ≥ 500: 38	< 1.000: 2 1.000 ≥ x < 50.000: 65 50.000 ≥ x < 100.000: 13 ≥ 100.000: 20	20 uger med dolutegravir
FLAIR (Q4W)	34 (19-68)	78	< 200: 6 200 ≥ x < 350: 25 350 ≥ x < 500: 31 ≥ 500: 38	< 1.000: 3 1.000 ≥ x < 50.000: 57 50.000 ≥ x < 100.000: 21 ≥ 100.000: 20	20 uger med dolutegravir
ATLAS (oral)	43 (18-82)	66	< 350: 9 350 ≥ x < 500: 19 ≥ 500: 73	-	NNRTI: 50 % INSTI: 32 % PI: 18 %
ATLAS (Q4W)	40 (21-74)	68	< 350: 7 350 ≥ x < 500: 18 ≥ 500: 74	-	NNRTI: 50 % INSTI: 33 % PI: 17 %
ATLAS-2M (Q4W)	42 (34-50)	72	< 350: 5 350 ≥ x < 500: 17 ≥ 500: 78	-	NNRTI: 73 % INSTI: 65 % PI: 21 %
ATLAS-2M (Q8W)	42 (34-51)	73	< 350: 7 350 ≥ x < 500: 18 ≥ 500: 75	-	NNRTI: 70 % INSTI: 64 % PI: 22 %



Patienterne fra behandlingsarmen med oral behandling blev randomiseret til injektionsbehandling hver måned eller hver anden måned efter en 4 ugers behandling med oral cabotegravir/rilpivirin. Fordi nogle af patienterne fortsatte fra ATLAS, er det forventeligt, at patienterne i injektionsbehandlingsarmen via deres forløb i ATLAS er en selekteret gruppe, der tolererer og responderer tilfredsstillende på injektionsbehandlingen. Samtidig er der reelt uens forudgående behandlingsvarighed med cabotegravir/rilpivirin i opgørelserne i ATLAS-2M.

I LATTE-2 er der i den orale behandlingsarm flere kvinder (18 % vs. 7 %/5 %), og der er flere med afrikansk og amerikansk-afrikansk herkomst (27 % vs. 15 %/10 %). Fagudvalget forventer ikke, at det påvirker studiets resultater. De øvrige baselinekarakteristika er velbalancerede. Baselinekarakteristik i FLAIR-, ATLAS- og ATLAS-2M-data er balanceret ved baseline.

5.1.2 Databehandling og analyse

I dette afsnit er datagrundlag, databehandling og analyse for hvert effektmål beskrevet.

Cabotegravir/rilpivirin som injektionsbehandling er godkendt til intramuskulær administration hver måned eller hver anden måned efter 4 ugers oral induktionsfase. Ansøger har kun ansøgt Medicinrådet om en vurdering af doseringen hver anden måned, og pakninger til dosering hver måned planlægges ikke at blive markedsført i Danmark.

Ansøgers fase IIb-studie LATTE 2 indeholder en direkte sammenligning mellem et 3-stof oralt regime med cabotegravir som tredje stof og cabotegravir/rilpivirin som injektionsbehandling hver anden måned. Ansøgers fase III-studier FLAIR og ATLAS indeholder sammenligninger mellem et godkendt oralt 3-stofregime og cabotegravir/rilpivirin som injektionsbehandling hver måned. I tillæg hertil har ansøger et fase IIIb-studie (ATLAS-2M), som sammenligner cabotegravir/rilpivirin som injektionsbehandling med månedlig dosering vs. dosering hver anden måned. Ansøger har for den sammenlignende analyse indsendt data for den direkte analyse som sammenligner cabotegravir/rilpivirin som injektionsbehandling hver 2. måned med et oralt regime med cabotegravir som tredje stof fra LATTE-2. Ansøger har herudover lavet en indirekte sammenligning (Bucher's metode) mellem cabotegravir/rilpivirin som injektionsbehandling hver anden måned og et godkendt oralt regime, hvor den månedlige dosering er fælles komparator. Ansøger benytter i denne indirekte analyse data fra FLAIR og ATLAS-2M. Ansøger har ikke inddraget data fra ATLAS i analysen, fordi der er overlap mellem patienter i ATLAS og ATLAS-2M.

Medicinrådet vurderer, at den direkte analyse kan anvendes i kategoriseringen af lægemidlets værdi. Medicinrådet vurderer, at den indirekte analyse på grund af studiedesignet i ATLAS-2M er forbundet med for store usikkerheder, og at den derfor ikke kan anvendes i vurderingen af cabotegravir/rilpivirin som injektionsbehandling hver anden måned. Patientgrundlaget i FLAIR og ATLAS-2M vurderes ikke at være tilstrækkeligt sammenligneligt til at udføre en retvisende indirekte analyse, idet ca. 50 % af patienter i ATLAS 2M overgår fra ATLAS. Dette medfører en selektion af patienter, og



det ændrer også ved forudgående behandlingsvarighed for de patienter, som har fået interventionen i både ATLAS og ATLAS-2M.

Medicinerådet vurderer, at resultaterne fra FLAIR, ATLAS og ATLAS-2M kan anvendes i kategoriseringen den samlede værdi af cabotegravir/rilpivirin som injektionsbehandling hver anden måned. Resultaterne fra ATLAS, FLAIR og ATLAS-2M beskrives selvstændigt under hvert effektmål. Studiepopulationerne og studiedesign i FLAIR og ATLAS er tilstrækkeligt ens til, at fagudvalget vurderer, at resultaterne ved 48 uger kan beskrives samlet ved metaanalyser for effektmålene (viral suppression, virologisk svigt, behandlingsophør grundet uønskede hændelser og bivirkninger).

Ansøger har indsendt resultater per studie, som overordnet set svarer til det efterspurgt for viral suppression, viralt svigt, resistens og bivirkninger. For livskvalitet har ansøger indsendt data for HIV Treatment Satisfaction Questionnaire (HIVTSQ)) og det generiske værktøj SF-12 i stedet for SF-36. Medicinerådet vurderer, at data fra det generiske SF-12 bedst stemmer overens med det efterspurgt, men lader begge værktøjer indgå i vurderingen.

5.1.3 Evidensens kvalitet

Medicinerådet har anvendt GRADE til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Nedenfor følger en beskrivelse af vurderingen af de væsentligste domæner for hvert klinisk spørgsmål. Den fuldstændige GRADE-vurdering og begrundelserne er samlet i en GRADE-profil (bilag 2). Der er foretaget vurderinger af risk of bias af de fire inkluderede studier ved [Cochrane risk of bias tool 2.0](#). Alle studierne er open-label, hvilket giver et forbehold for risiko for bias i den samlede vurdering af hvert studie. I forbindelse med GRADE-vurderingen, betyder det en nedgradering for risiko for bias for effektmålene behandlingsophør og bivirkninger, som er særligt følsomme for det ublindede studiedesign. Evidensens kvalitet er vurderet med GRADE for meta-analysen af FLAIR og ATLAS og for ATLAS-2M ved 48 uger.

Den samlede vurdering af sammenligningen mellem oral tabletbehandling og månedlig injektion på baggrund af FLAIR og ATLAS er moderat. Der er effektmålet virologisk svigt kun nedgraderet ét niveau for unøjagtighed, selvom det relative estimat er usikkert og indeholder flere beslutningsgrænser. Dette skyldes dog, at der er meget få events, som omvendt styrker tiltroen til, at interventionen ikke medfører et klinisk relevant øget antal virologiske svigt og bivirkninger.

Evidensens kvalitet for sammenligningen mellem dosering hver og hver anden måned på baggrund af ATLAS-2M er lav. Igen er der for effektmålene virologisk svigt og injektionsrelaterede bivirkninger kun nedgraderet ét niveau for unøjagtighed, selvom det relative estimat er usikkert og indeholder flere beslutningsgrænser. Dette skyldes dog, at der er meget få events, hvilket styrker tiltroen til, at interventionen ikke medfører et klinisk relevant øget antal virologiske svigt og bivirkninger. Samtidig er det nedgraderet for inkonsistens, fordi vurderingen er baseret på ét studie. Der foreligger ikke data ved 96 uger, hvilket svækker tiltroen til den samlede evidenskvalitet.



Sammenligningen mellem cabotegravir/rilpivirin doseret hver 2. måned og oral standardbehandling baseret på den direkte sammenligning i LATTE-2 er vurderet ved GRADE, og evidensens kvalitet herfor er lav. Samlet set vurderer fagudvalget, at sammenligningen mellem injektion af cabotegravir/rilpivirin hver 2. måned og oral standardbehandling er lav, hvilket betyder, at nye studier med moderat sandsynlighed kan ændre konklusionen.

Vurdering af risikoen for bias ved de enkelte studier fremgår af bilag 1.

5.1.4 Effektestimater og kategorier

I tabel 3 på næste side fremgår de absolutte og relative effektforskelle, de foreløbige og aggregerede kategorier, den samlede kategori og den samlede kvalitet af evidensen for det kliniske spørgsmål. Kategoriseringen er foretaget på baggrund af data fra alle inkluderede studier. For FLAIR og ATLAS er det metaanalyserne, der har dannet grundlag for kategoriseringen. Resultatbeskrivelserne for hvert effektmål er ligeledes baseret på data fra alle inkluderede studier og følger efter tabellen.



Tabel 3. Kategorisering af klinisk værdi af injektionsbehandling med cabotegravir/rilpivirin hver 8. uge sammenlignet med oral tabletbaseret 3-stofsbehandling (data ved 48 uger). Alle studier er inddraget i kategoriseringen. FLAIR/ATLAS sammenligner injektionsbehandling med cabotegravir/rilpivirin hver 4. uge med oral tabletbaseret 3-stofsbehandling. ATLAS-2M sammenligner injektionsbehandling med cabotegravir/rilpivirin hver 8. uge og injektionsbehandling med cabotegravir/rilpivirin hver 4. uge.

Effekt mål	Målenhed (MKRF)	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi for effektmålet
			Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	
Viral suppression	Andel af patienter, der har plasma hiv-RNA < 50 kopier/ml iht. til FDA's snapshotanalyse efter 48 og 96 uger. (MKRF: 3 %-point)	Kritisk	LATTE-2	LATTE-2	LATTE-2	LATTE-2	Ingen dokumenteret merværdi
			2,89 [-6,27; 13,32]	Kan ikke kategoriseres	1,03 [0,93; 1,15]	Ingen dokumenteret merværdi	
			FLAIR/ATLAS	FLAIR/ATLAS	FLAIR/ATLAS	FLAIR/ATLAS	
			ATLAS-2M	ATLAS-2M	ATLAS-2M	ATLAS-2M	
			0,75 [-2,19; 3,69]	Kan ikke kategoriseres	1,01 (0,98-1,04)	Ingen dokumenteret merværdi	
Virologisk svigt	Andel af patienter, der har bekræftet virologisk svigt efter 48 og 96 uger. (MKRF: 2 %-point)	Kritisk	LATTE-2	LATTE-2	LATTE-2	LATTE-2	Ingen dokumenteret merværdi*
			-0,05 [-6,38; 4,62]	Kan ikke kategoriseres	0,97 [0,09; 10,51]	Kan ikke kategoriseres	
			FLAIR/ATLAS	FLAIR/ATLAS	FLAIR/ATLAS	FLAIR/ATLAS	
			ATLAS-2M	ATLAS-2M	ATLAS-2M	ATLAS-2M	
			1,15 [-0,14; 2,43]	Kan ikke kategoriseres	4,01 [0,86; 18,78]	Kan ikke kategoriseres	
Resistens	Andel af patienter, der udvikler resistens ved 96 uger (MKRF: 2 %-point)	Kritisk	Vurderet kvalitativt				Negativ værdi



Effekt mål	Måleenhed (MKRF)	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi for effektmålet
			Forskel (95 % CI)	Føreløbig værdi	Forskel (95 % CI)	Føreløbig værdi	
Bivirkninger/ uønskede hændelser	Andel, der ophører behandling pga. uønskede hændelser ved 48 og 96 uger. (MKRF: 5 %-point)	Vigtigt	LATTE-2	LATTE-2	LATTE-2	LATTE-2	Ingen dokumenteret merværdi*
			-0,92 (-6,99; 3,51)	Kan ikke kategoriseres	0,49 [0,03; 7,64]	Kan ikke kategoriseres	
			FLAIR/ATLAS	FLAIR/ATLAS	FLAIR/ATLAS	FLAIR/ATLAS	
	-		Kan ikke kategoriseres	2,44 (1,13-5,23)	Negativ værdi		
	ATLAS-2M		ATLAS-2M	ATLAS-2M	ATLAS-2M		
	-0,19 (-2,10-1,73)		Kan ikke kategoriseres	0,93 (0,43-2,01)	Kan ikke kategoriseres		
	Andel, der oplever ikke-injektionsrelaterede bivirkninger efter 48 og 96 uger. (MKRF: 10 %-point)	Vigtigt	LATTE-2	LATTE-2	LATTE-2	LATTE-2	Negativ værdi
			Ingen data	Kan ikke kategoriseres	Ingen data	Kan ikke kategoriseres	
			FLAIR/ATLAS	FLAIR/ATLAS	FLAIR/ATLAS	FLAIR/ATLAS	
	-		Kan ikke kategoriseres	5,41 (1,35-21,64)	Negativ værdi		
	ATLAS-2M		ATLAS-2M	ATLAS-2M	ATLAS-2M		
	-3,02 (-8,06-2,04)		Kan ikke kategoriseres	0,87 (0,70-1,10)	Ingen dokumenteret merværdi		
Andel, der oplever injektionsrelaterede bivirkninger af grad 3-4 efter 48 og 96 uger (MKRF: 5 og 10 %-point)	Vigtigt	LATTE-2	LATTE-2	LATTE-2	LATTE-2	Ingen dokumenteret merværdi*	
		Ingen data	Kan ikke kategoriseres	Ingen data	Kan ikke kategoriseres		
		FLAIR/ATLAS	FLAIR/ATLAS	FLAIR/ATLAS	FLAIR/ATLAS		
-		Kan ikke kategoriseres	22,00 (2,98-162,68)	Negativ værdi			
ATLAS-2M		ATLAS-2M	ATLAS-2M	ATLAS-2M			
-1,72 (-3,82-0,40)		Ingen dokumenteret merværdi	0,55 (0,27-1,14)	Kan ikke kategoriseres			
Kvalitativ gennemgang af bivirkninger		Vurderet kvalitativt				Ingen dokumenteret merværdi	
Livskvalitet		Vigtigt	Vurderet kvalitativt				Kan ikke kategoriseres

Konklusion

Samlet kategori for lægemidlets værdi

Ingen dokumenteret merværdi

Kvalitet af den samlede evidens

Lav

CI = konfidensinterval, HR = hazard ratio, OR = odds ratio, RR = relativ risiko. Absolutte forskelle er angivet i %-point, og den relative forskel er angivet som relativ risiko (RR). *På tværs af alle studierne er der få hændelser, og alle forskelle i absolutte værdier er mindre end MKRF.



Viral suppression

Viral suppression er et kritisk effektmål i vurderingen af cabotegravir/rilpivirin som injektionsbehandling hver anden måned.

Data fra alle de inkluderede studier fremgår af tabel 4. I LATTE-2 er punkttestimatet for den absolutte forskel ved 48 uger (2,89 %-point) og afspejler ikke en klinisk relevant forskel (MKRF = 3 %-point). Da den nedre grænse i konfidensintervallet ligger tættere på en negativ værdi end på 0 (ingen effekt), kan den absolutte forskel ikke kategoriseres. Baseret på den relative effektforskel (RR = 1,03 (0,93-1,15)) har lægemidlet foreløbigt ingen dokumenteret merværdi for dette effektmål. Ved 96 uger kategoriseres både den absolutte og relative effektforskel som ingen dokumenteret merværdi. Metaanalysen af 48 ugers data fra FLAIR og ATLAS giver RR = 0,98 (0,95-1,01) (tabel 5), hvilket svarer til ingen dokumenteret merværdi for sammenligningen mellem oral behandling og injektionsbehandling hver måned. Et tilsvarende resultat ses ved 96 uger i FLAIR-studiet (RR = 0,94 (0,91-1,03)). Resultaterne for sammenligningen mellem de to doseringshyppigheder i ATLAS-2M viser, at der ikke er forskel mellem de to doseringshyppigheder, hvad angår dette effektmål, RR: 1,01 (0,98-1,04). Fagudvalget vurderer på den baggrund, at den aggregerede værdi for cabotegravir/rilpivirin som injektionsbehandling hver anden måned, hvad angår viral suppression, *er ingen dokumenteret merværdi*.

Tabel 4. Data pr. studie for effektmålet viral suppression.

	48 uger n/N (%)	Absolut og relativ effektforskel	96 uger n/N (%)	Absolut og relativ effektforskel
LATTE-2 injektion hver 8. uge	106/115 (92,2 %)	2,89 (-6,27-13,32) RR1,03 (0,93-1,15)	108/115 (93,9 %)	9,98 (-0,34; 21,15) RR1,12 (0,99-1,27)
LATTE-2 oral	50/56 (89,3 %)		47/56 (83,9 %)	
FLAIR injektion hver 4. uge	264/283 (93,3 %)	0,35 (-3,79; 4,50) RR: 1,00 (0,96- 1,05)	245/283 (86,6 %)	-2,83 (-8,19; 2,58) RR:0,94 (0,91-1,03)
FLAIR oral	265/283 (93,6 %)		253/283 (89,4 %)	
ATLAS injektion hver 4. uge	285/308 (92,5 %)	-2,92 (-6,72; 0,91) RR: 0,97 (0,93- 1,01)	-	-
ATLAS oral	294/308 (95,5 %)		-	
ATLAS-2M injektion hver 8. uge	492/522 (94,3 %)	0,75 (-2,19; 3,69) RR: 1,01 (0,98- 1,04)	-	-
ATLAS-2M injektion hver 4. uge	489/523 (93,5 %)		-	



Tabel 5. Metaanalyse af data fra FLAIR og ATLAS for effektmålet viral suppression ved 48 uger.

	Injektionsbehandling hver måned	Oral behandling	Vægt	Relativ risiko
FLAIR	264/283 (93,3 %)	265/283 (93,6 %)	45,7 %	1,00 (0,95-1,04)
ATLAS	285/308 (92,5 %)	294/308 (95,5 %)	54,3 %	0,97 (0,93-1,01)
Total	549/591	559/591	100,0 %	0,98 (0,95-1,01)

Heterogenitet: Tau² = 0,00; Chi² = 0,82, df = 1 (P = 0) 37; I² = 0 %, Z = 1,24 (P = 0,22)

Virologisk svigt

Virologisk svigt er et kritisk effektmål i vurderingen. Data fra alle studier fremgår af tabel 6 nedenfor.

Tabel 6. Data pr. studie for effektmålet virologisk svigt.

	48 uger n/N (%)	Absolut og relativ effektfor- skel	96 uger n/N (%)	Absolut og relativ effektfor- skel
LATTE-2 injektion hver 8. uge	2/115 (1,7 %)	-0,05 (-6,38; 4,62) RR: 0,97 (0,09; 10,51)	2/115 (1,7 %)	-0,05 (-6,38; 4,62) RR: 0,97 (0,09; 10,51)
LATTE-2 oral	1/56 (1,8 %)		1/56 (1,8 %)	
FLAIR injektion hver 4. uge	3/283 (1,1 %)	0,00 (-1,93; 1,93) RR: 1,00 (0,20; 4,91)	3/283 (1,1 %)	-0,35 (-2,40; 1,70) RR: 0,75 0,17; 3,32
FLAIR oral	3/283 (1,1 %)		4/283 (1,4 %)	
ATLAS injektion hver 4. uge	3/308 (1,0 %)	-0,32 (-2,21; 1,56) RR: 0,75 (0,17; 3,32)	-	-
ATLAS oral	4/308 (1,3 %)		-	-
ATLAS-2M injektion hver 8. uge	8/522 (1,5 %)	1,15 (-0,14; 2, 43) RR: 4,01 (0,86; 18,78)	-	-
ATLAS-2M injektion hver 4. uge	2/523 (0,4 %)			



I LATTE-2 er punkttestimatet for den absolutte forskel ved 48 og 96 uger (-0,05 %-point) og afspejler ikke en klinisk relevant forskel (MKRF = 2 %-point). Da den øvre grænse i konfidensintervallet ligger tættere på en negativ værdi end på 0 (ingen effekt), kan den absolutte forskel ikke kategoriseres. Baseret på den relative effektforskel (RR = 0,97 (0,09-10,51)) kan lægemidlet ikke kategoriseres på grund af den store spredning på konfidensintervallet, som indeholder både positiv og negativ værdi.

Metaanalysen af 48 ugers data fra FLAIR og ATLAS (RR = 0,86 (0,29-2,54), tabel 7) og data fra FLAIR ved 96 uger (RR = 0,75 (0,17; 3,32)) giver et tilsvarende resultat for sammenligningen mellem oral behandling og injektionsbehandling hver måned.

Tabel 7. Metaanalyse af data fra FLAIR og ATLAS for effektmålet virologisk svigt ved 48 uger.

	Injektionsbehandling hver måned	Oral behandling	Vægt	Relativ risiko
FLAIR	3/283 (1,1 %)	3/283 (1,1 %)	46,7 %	1,00 (0,2-4,91)
ATLAS	3/308 (1,0 %)	4/308 (1,3 %)	53,3 %	0,75 (0,17-3,32)
Total	6/591	7/591	100,0	0,86 (0,29-2,54)

Heterogenitet: $\tau^2 = 0,00$; $\text{Chi}^2 = 0,07$, $\text{df} = 1$ ($P = 0,80$); $I^2 = 0 \%$, $Z = 0,28$ ($P = 0,78$)

Resultaterne for sammenligningen mellem de to doseringshyppigheder i ATLAS-2M viser, at der ikke er statistisk signifikant forskel mellem de to doseringshyppigheder, hvad angår dette effektmål, (RR = 4,01 (0,86; 18,78)), omend der er en højere andel (1,5 % vs. 0,4 %), der får virologisk svigt hos patienter, der doseres hver anden måned. På tværs af alle studierne er der generelt få virologiske svigt i hver arm (1-1,8 %), og alle forskelle i absolutte værdier er mindre end MKRF (2 %).

Fagudvalget vurderer på den baggrund, at den aggregerede værdi for effektmålet er ingen dokumenteret merværdi.

Fagudvalget er dog opmærksomme på, at der i ATLAS-2M er observeret et større antal svigt (8/522) ved dosering hver 2. måned. De virologiske svigt optræder i de første 24 uger af behandlingen og optræder kun i den subgruppe, der ikke har været forbehandlet med cabotegravir/rilpivirin i minimum 24 uger (8/396 = 2 %). Analyser beskrevet i EPAR'en viser, at en kombination af bestemte baselinekarakteristika (arkiverede rilpivirinresistensmutationer, hiv-1-subtype A6/A1 eller BMI > 30 kg/m²) øger risikoen for svigt ved denne dosering [13]. Dette er afspejlet af produktresuméet under afsnit 4.4 *særlige advarsler og forsigtighedsregler vedr. brugen*. Fagudvalget mener, at det er fornuftigt, at opmærksomhed på disse risikofaktorer indgår i vurderingen af, om en given patient er kandidat til injektionsbehandlingen i forhold til at begrænse risikoen for virologisk svigt yderligere, men bemærker desuden, at subtype A forekommer relativt sjældent i Danmark [2].

Resistens

Resistens er et kritisk effektmål i vurderingen. Resultaterne fremgår af tabel 8.



Tabel 8. Data pr. studie for effektmålet resistens.

	Andel ved 48 uger, n/N (%)	Mutationer pr. patient, der får resistens	Andel ved 96 uger, n/N (%)	Mutationer pr. patient, der får resistens
LATTE-2 injektion hver 8. uge	2/115 (1,7 %)	1) RT: K103N, E138G, K238T IN: Q148R 2) IN: R269R/G	2/115 (1,7 %)	1) RT: K103N, E138G, K238T IN: Q148R 2) IN: R269R/G
LATTE-2 oral	0/56		0/56	
FLAIR injektion hver 4. uge	3/283 (1,1 %)	1) RT: K101E IN: G140R 2) RT: E138E IN: Q148R 3) RT: E138K IN: Q148R	3/283 (1,1 %)	1) RT: K101E IN: G140R 2) RT: E138E IN: Q148R 3) RT: E138K IN: Q148R
FLAIR oral	1/283 (0,4 %)	1) RT: V179V/I	1/283 (0,4 %)	RT: V179V/I
ATLAS injektion hver 4. uge	3/308 (1,0 %)	1) RT: E138A 2) RT: E138E/K IN: N155H# 3) RT: V108I, E138K	-	-
ATLAS oral	3/308 (1,0 %) *2/308 (0,6 %)	1) RT: M184V, G190S# 2) RT: M184I 3) Ingen 4) IN: M230M/I#	-	-
ATLAS-2M injektion hver 8. uge	7/522 (1,3 %) *4/522 (0,4 %)	1) RT: V108V/I Y181Y/C, H221H/Y, K103N# 2) RT: K103N# IN: Q148R# 3) RT: Y188Y/F/H/L, Y188L IN: G140G/R, N155N/H# Q148Q/R# 4) Ingen 5) RT: Y188L, P225H IN: Fejl i analyse 6) RT: K101E#, E138A IN: T97A, N155H# 7) RT: E138A, K103N V108V/I IN: N155H 8) RT: E138E/K# IN: Q148Q/R#, N155N/H#	-	-
ATLAS-2M injektion hver 4. uge	2/523 (0,4 %) *2/523 (0,4 %)	1) IN: N155N/H# 2) RT: K101E#, M230L# IN: E138/EK#, Q148R#	-	-

*Ekskl. rilpivirin eller RT-relaterede baselinemutationer i PBMC ved baseline (med og uden integrasehæmmerrelaterede resistensmutationer). #nyopståede mutationer. RT: mutationer, der giver resistens mod reverse-transkriptasehæmmere. IN: mutationer, der giver resistens mod integrasehæmmere.



I alle studier er det under 2 % af patienterne, der udvikler resistens. Dette er lavere end den mindste klinisk relevante forskel på 2 %-point, men fagudvalget bemærker, at enhver udvikling af resistens altid skal vægtes i valget mellem to behandlinger, og fagudvalget lægger derudover vægt på den kvalitative vurdering, fordi typen af resistens også har betydning.

Fagudvalget bemærker, at resistensen forekommer hurtigt efter virologisk svigt, der som anført sker tidligt. Data kan tyde på en dosisafhængighed med rilpivirin. Resistensen kan have samme mønster som andre observationer af resistens ved rilpivirin-behandling (f.eks. Juluca® (dolutegravir/rilpivirin)). I ATLAS 1 og 2 blev der for patienter med viralt svigt retrospektivt foretaget analyser af arkiverede mutationer på baggrund af proviralt DNA i PBMCs (perifære blod-mononukleære celler). Disse analyser udføres ikke i klinisk praksis og er forbundet med usikkerheder.

Fagudvalget bemærker, at det samlede antal mutationer hos patienter, der modtager injektionsbehandling hver 8. uge, er større end hos komparator i studierne og større, end der forventes ved de standardbehandlinger, som har den bedste resistensprofil (dolutegravir eller bicitegravir som 3. stof). I Latte 2 ses mutationer hos 1,7 % versus 0 % i den orale arm. I ATLAS 2 ses mutationer hos 1,3 % ved injektionsbehandling hver 8. uge, her lægger fagudvalget vægt på, at mutationerne ses i en subgruppe, der har fået mindre end 24 ugers forbehandling med injektionsbehandling hver 4. uge (svarende til hvordan injektionsbehandlingen vil blive implementeret i Danmark). I denne gruppe er forekomsten af mutationer $7/396 = 1,8\%$. Mutationerne har klinisk betydning, da de har konsekvenser for efterfølgende behandlingsmuligheder, og der hos de fleste er tale om mutationer mod både NNRTI og integrasehæmmere. Fagudvalget vurderer på den baggrund, at den aggregerede værdi for cabotegravir/rilpivirin som injektionsbehandling hver anden måned, hvad angår viral resistens, *har en negativ værdi*, som dog er af lille størrelsesorden.

Bivirkninger/uønskede hændelser

Bivirkninger/ uønskede hændelser ønskes belyst på flere forskellige måder: 1) andel, der ophører behandling pga. uønskede hændelser opgjort efter 48 og 96 uger, 2) andel, der oplever ikke-injektionsrelaterede bivirkninger efter 48 og 96 uger, 3) andel, der oplever injektionsrelaterede bivirkninger af grad 3-4 efter 48 og 96 uger og 4) en kvalitativ gennemgang af bivirkninger.

Behandlingsophør pga. uønskede hændelser

Behandlingsophør pga. uønskede hændelser er et vigtigt effektmål i vurderingen af cabotegravir/rilpivirin.

Data fra de inkluderede studier fremgår af tabel 9. Data fra LATTE-2 kan bruges i en kategorisering jf. Medicinrådets metoder. Punktestimatet for den absolutte forskel ved 48 og 96 uger (-0,92 %-point og -0,05 %-point) afspejler ikke en klinisk relevant forskel (MKRF = 5 %-point). Da den øvre grænse i konfidensintervallet ligger tættere på en negativ værdi end på 0 (ingen effekt) kan den absolutte forskel ikke kategoriseres. Baseret på den relative effektforskel (RR = 0,49 (0,03-7,64) og RR = 0,97 (0,90-10,51)) kan



den relative forskel ikke kategoriseres på grund af den store usikkerhed, som er afspejlet i det brede konfidensinterval, der indeholder både positiv og negativ værdi.

Tabel 9. Data pr. studie for effektmålet behandlingsophør pga. uønskede hændelser.

	48 uger n/N (%)	Absolut og relativ effektforskel	96 uger n/N (%)	Absolut og relativ effektforskel
LATTE-2 injektion hver 8. uge	1/115 (0,9 %)	-0,92 (-6,99-3,51) RR:0,49 (0,03-7,64)	2/115 (1,7 %)	-0,05 (-6,38-4,62) RR: 0,97 (0,90- 10,51)
LATTE-2 oral	1/56 (1,8 %)		1/56 (1,8 %)	
FLAIR injektion hver 4. uge	9/283 (3,2 %)	1,77 (-0,87;4,38) RR: 2,25 (0,70-7,22)	14/283 (4,9 %)	3,53 (0,50 6,52) RR: 3,50 (1,17- 10,50)
FLAIR oral	4/283 (1,4 %)		4/283 (1,4 %)	
ATLAS injektion hver 4. uge	13/308 (4,2 %)	2,60 (-0,19-5,35) RR:2,60 (0,94-7,21)		
ATLAS oral	5/308 (1,6 %)			
ATLAS-2M injektion hver 8. uge	12/522 (2,3 %)	-0,19 (2,10-1,73) RR: 0,93 (0,43-2,01)		
ATLAS-2M injektion hver 4. uge	13/522 (2,5 %)			

Metaanalysen af 48 ugers data fra FLAIR og ATLAS (RR = 2,44 (1,13-5,26), tabel 10) og data fra FLAIR ved 96 uger (RR = 3,50 (1,17; 10,50) giver negativ værdi for sammenligningen mellem oral behandling og injektionsbehandling hver måned vurderet på baggrund af den relative effektforskel.

Tabel 10. Metaanalyse af data fra FLAIR og ATLAS for effektmålet behandlingsophør pga. uønskede hændelser ved 48 uger.

	Injektionsbehandling hver måned	Oral behandling	Vægt	Relativ risiko
FLAIR	9/283 (3,2 %)	4/283 (1,4 %)	43,3 %	2,25 (0,70-7,22)
ATLAS	13/308 (4,2 %)	5/308 (1,6 %)	56,7 %	2,60 (0,94-7,20)
Total	22/591	9/591	100,0 %	2,44 (1,13-5,26)

Heterogenitet: Tau² = 0,00; Chi² = 0,03, df = 1, P = 0,85; I² = 0 %, Z = 2,28 (P = 0,02)



I begge studier er der dog generelt få behandlingsophør grundet uønskede hændelser (1,4-4,9 %), og i alle arme er behandlingsophøret grundet uønskede hændelser lavere end MKRF (5 %-point).

Resultaterne for sammenligningen mellem de to doseringshyppigheder i ATLAS-2M viser, at der ikke er forskel mellem de to doseringshyppigheder, hvad angår dette effektmål, (RR = 0,93 (0,43-2,01)).

Fagudvalget vurderer på baggrund af den lave forekomst af behandlingsophør, som alle er under MKRF, at den aggregerede værdi for del-effektmålet er ingen dokumenteret merværdi.

Ikke-injektionsrelaterede bivirkninger

LATTE-2 rapporterer ikke andelen af patienter, der har ikke-injektionsrelaterede bivirkninger. Data fra de øvrige studier fremgår af tabel 11.

Forskellene i andel patienter med ikke-injektionsrelaterede bivirkninger ved uge 48 og 96 i FLAIR og i ATLAS uge 48 er alle over den mindste klinisk relevante forskel på 10 %-point, og de absolutte forskelle mellem injektionsbehandling hver måned og oral tabletbehandling kategoriseres med negativ værdi. Det samme gælder metaanalysen af data fra FLAIR og ATLAS ved 48 uger, selvom denne er påvirket af heterogenitet (tabel 12).

Tabel 11. Data pr. studie for effektmålet ikke-injektionsrelaterede bivirkninger.

	48 uger n/N (%)	Absolut og relativ effektfor­skel	96 uger n/N (%)	Absolut og relativ effektfor­skel
FLAIR injektion hver 4. uge	79/283 (27,9 %)	18,02 (11,61-24,18) RR: 2,82 (1,89-4,20)	95/283 (33,6 %)	21,91 (15,10-28,41) RR: 2,88 (2,01-4,13)
FLAIR oral	28/283 (9,9 %)		33/283 (11,7 %)	
ATLAS injektion hver 4. uge	88/308 (28,6 %)	25,97 (20,43-31,18) RR: 11 (5,43-22,29)	-	
ATLAS oral	8/308 (2,6 %)		-	
ATLAS-2M injektion hver 8. uge	109/522 (20,9)	-3,02 (-8,06-2,04) RR: 0,87 (0,70-1,10)	-	
ATLAS-2M injektion hver 4. uge	125/523 (23,9)		-	

Af data fra ATLAS-2M fremgår det, at der ikke er statistisk signifikant forskel for dette effektmål mellem de to doseringshyppigheder, og at den absolutte forskel heller ikke er klinisk relevant. Fagudvalget vurderer på den baggrund, at der for ikke-injektionsrelaterede bivirkninger er en negativ værdi af injektionsbehandlingen.



Tabel 12. Metaanalyse af data fra FLAIR og ATLAS for effektmålet ikke-injektionsrelaterede bivirkninger ved 48 uger.

	Injektionsbehandling hver måned	Oral behandling	Vægt	Relativ risiko
FLAIR	79/283 (27,9 %)	28/283 (9,9 %)	52,2 %	2,82 (1,89-4,20)
ATLAS	88/308 (28,6 %)	8/308 (2,6 %)	47,8 %	11,0 (5,43-22,29)
Total	167/591	367/591	100,0 %	5,41 (1,35-21,64)

Heterogenitet: $Tau^2 = 0,92$; $Chi^2 = 11,73$, $df = 1$, $P = 0,0006$; $I^2 = 91$ %. $Z = 2,38$ ($P = 0,02$)

Injektionsrelaterede bivirkninger grad 3-4

Injektionsrelaterede bivirkninger grad 3-4 er et vigtigt effektmål i vurderingen af cabotegravir/rilpivirin. Effektmålet er opgjort som "injection site reaction" (ISR), hvilket vil sige lokale reaktioner ved injektionsstedet og eksempelvis ikke systemiske reaktioner/bivirkninger forårsaget af injektionen.

Data fra de inkluderede studier fremgår af tabel 13. Data fra LATTE-2 kan bruges i en kategorisering jf. Medicinrådets metoder. Punktestimatet for den absolutte forskel ved 96 uger (5,97 %-point) afspejler ikke en klinisk relevant forskel (MKRF = 10 %-point). Da den øvre grænse i konfidensintervallet ligger tættere på en negativ værdi end på 0 (ingen effekt), kan den absolutte forskel ikke kategoriseres. Baseret på den relative effektforskel ($RR = 4,46$ (0,58-34,38) og $RR = 0,97$ (0,90-10,51)) kan den relative forskel ikke kategoriseres på grund af den store usikkerhed, som er afspejlet i det brede konfidensinterval, der indeholder både positiv og negativ værdi.

Tabel 13. Data pr. studie for effektmålet injektionsrelaterede bivirkninger.

	48 uger n/N (%)	Absolut og relativ effektforskel	96 uger n/N (%)	Absolut og relativ effektforskel
LATTE-2 Q8W	-		8/115 (7,0 %)	
LATTE-2 oral	-		0	
FLAIR Q4W	11/283 (3,9 %)		13/283 (4,6 %)	
FLAIR oral	0		0	
ATLAS Q4W	10/308 (3,2 %)		-	
ATLAS oral	0		-	
ATLAS-2M Q8W	11/522 (2,1 %)	-1,72 (-3,82; 0,40)	-	
		RR: 0,55 (0,27; 1,14)		
ATLAS-2M Q4W	20/523 (3,8 %)		-	



Metaanalysen af 48 ugers data fra FLAIR og ATLAS (RR = 22,00 (2,98-162,68)), tabel 14) og data fra FLAIR ved 96 uger (RR = 14,00 (1,85-105,76) giver negativ værdi for sammenligningen mellem oral behandling og injektionsbehandling hver måned vurderet på baggrund af den relative effektforskel. I begge studier er der dog generelt få hændelser af grad 3-4 (2,1-7,0 %), som alle er lavere end MKRF (5 %-point ved 48 uger og 10 %-point ved 96 uger).

Tabel 14. Metaanalyse af data fra FLAIR og ATLAS for effektmålet ikke-injektionsrelaterede bivirkninger ved 48 uger.

	Injektionsbehandling hver måned	Oral behandling	Vægt	Relativ risiko
FLAIR	11/283 (3,9 %)	0/283 (0 %)	50,0 %	23,00 (1,36-388,44)
ATLAS	10/308 (3,2 %)	0/308 (0 %)	50,0 %	21,00 (1,24-356,80)
Total	21/591	0/591	100,0 %	22,00 (2,98-162,68)

Heterogenitet: $\text{Chi}^2 = 0,00$, $\text{df} = 1$ ($P = 0,96$; $I^2 = 0$ %). $Z = 3,03$ ($P = 0,002$)

Resultaterne for sammenligningen mellem de to doseringshyppigheder i ATLAS-2M viser, at der ikke er forskel mellem de to doseringshyppigheder, hvad angår dette effektmål, (RR = 0,55 (0,27-1,14)).

Fagudvalget vurderer på baggrund af den lave forekomst af lokale reaktioner ved injektionsstedet, som alle er under MKRF, at den aggregerede værdi for deleffektmålet er ingen dokumenteret merværdi.

Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

I fase III-studierne er der rapporteret en højere frekvens af uønskede hændelser ved injektionsbehandling sammenlignet med oral behandling. En højere frekvens af uønskede hændelser og bivirkninger er ikke uventet hos patienter, der skifter til et nyt regime, i sammenligning med patienter, der fortsætter deres nuværende orale behandling, som formodes at tolereres godt. Der ses ingen forskel og lav frekvens af alvorlige uønskede hændelser.

De hyppigst rapporterede bivirkninger fra studier med månedlig dosering var reaktioner på injektionsstedet (op til 84 %), hovedpine (op til 12 %) og feber (10 %).

De hyppigst rapporterede bivirkninger fra ATLAS-2M med dosering hver anden måned var reaktioner på injektionsstedet (76 %), hovedpine (7 %) og feber (7 %).

Sværhedsgraden af reaktioner på injektionsstedet var generelt let (grad 1, 70 %-75 % af forsøgspersonerne) eller moderat (grad 2, 27 %-36 % af forsøgspersonerne). 3-4 % af forsøgspersonerne fik svære reaktioner på injektionsstedet (ISR'er (grad 3)). De typiske reaktioner på injektionsstedet er smerte, knude, induration, hævelse, rødtligt udslæt og hudkløe. Medianvarigheden af de samlede ISR-hændelser var 3 dage. Procentdelen af



patienter, der rapporterede reaktioner på injektionsstedet, faldt over tid. Op til 1 % af patienterne seponerede behandlingen på grund af reaktioner på injektionsstedet. Udover ISR'erne er følgende bivirkninger mere hyppigt rapporteret for cabotegravir/rilpivirin; gastrointestinale lidelser (kvalme og diarré), nervesystemlidelser og psykiatriske lidelser (hovedpine, træthed og asteni, svimmelhed, unormale drømme, angst, søvnløshed og utilpashed), myalgi og pyreksi. Myalgi og pyreksi kan være forbundet med injektionsformuleringen af cabotegravir/rilpivirin.

Psykiatriske lidelser som depression, angst, søvnløshed og selvmordstanker er observeret ved behandlingen, ses også ved andre orale hivbehandlinger samt ved andre orale integrasehæmmere og anses som en klasseeffekt.

Samlet konklusion vedr. bivirkninger:

Fagudvalget vurderer, at der er flere bivirkninger ved injektionsbehandlingen, hyppigst reaktioner på injektionsstedet, men også systemiske reaktioner forbundet med injektionen. Det kan være generende for patienterne at opleve lokale eller systemiske reaktioner på injektionerne, men det er oftest forbigående og ufarligt. Bivirkningsprofilen vurderes at være mild og håndterbar, da der ikke ses en overhyppighed af alvorlige bivirkninger samt et lavt behandlingsophør. Den aggregerede værdi for effektmålet bivirkninger er derfor ingen dokumenteret merværdi.

Livskvalitet

Livskvalitet er et vigtigt effektmål i vurderingen, og fagudvalget angav i protokollen, at effektmålet ønskedes opgjort ved brug af SF-36 eller lignende værktøjer. Ansøger har indsendt data for SF-12, som er en forkortet udgave af SF-36. SF-12 indeholder de samme 8 domæner som SF-36, men indeholder færre spørgsmål pr. domæne. Både den fysiske score (physical component score, PCS) og den mentale score (mental component score, MCS) normaliseres til en skala fra 0-100, hvor en høj score indikerer bedre livskvalitet. Studierne FLAIR og ATLAS inkluderer SF-12, og resultaterne fra de to studier viser, at der ikke er nogen forskel mellem den orale behandling og injektionsbehandling med cabotegravir/rilpivirin hver måned. Da der ikke er fastsat MKRF for SF-12, og forskellen imellem armene ikke er opgjort mere præcist, kan forskellen ikke kategoriseres. Fagudvalget mener dog, at der er ikke noget, der tyder på, at der skulle være en forskel.

Ansøger har også indsendt data for behandlingstilfredshed målt med HIVTSQ (hiv treatment satisfaction questionnaire), som indeholder følgende 12 elementer: nuværende behandling, kontrol, bivirkninger, krav, bekvemmelighed, fleksibilitet, forståelse, livsstil, anbefaling til andre, hvor nemt eller svær behandlingen er samt smerte og ubehag. Der er to versioner – den ene måler status, som går fra 0-66, hvor 0 er meget utilfreds, og 66 er meget tilfreds. Den anden måler forskel (change) og går fra -33 (meget mindre tilfreds nu) til 33 (meget mere tilfreds nu). Der er data fra begge versioner i alle de inkluderede studier.

I LATTE-2 var der signifikant højere behandlingstilfredshed efter 96 uger ved behandling hver anden måned end ved oral behandling.



I FLAIR uge 96 og ATLAS uge 48 steg behandlingstilfredsheden signifikant mere ved injektionsbehandlingen hver måned end med den orale behandling. I ATLAS-2M var der højere tilfredshed med injektionsbehandlingen hver anden måned end med injektionsbehandlingen hver måned.

Fagudvalget vurderer, at SF-12 bør tillægges den største vægt i vurderingen, da det måler livskvalitet. Fagudvalget bemærker, at der i forbindelse med rekruttering til studierne formentlig vil være sket en selektion af patienter, der vil foretrække eller være positivt indstillet overfor injektionsbehandling, hvilket giver en bias til fordel for injektionsbehandlingen for begge værktøjer, men nok særligt behandlingstilfredshed. Fagudvalget bemærker yderligere, at det formentlig også vil gælde i klinisk praksis, og at det er positivt, at behandlingstilfredsheden stiger. Fagudvalget finder det naturligt, at behandlingstilfredsheden er størst med injektionsbehandling hver anden måned, idet generne forbundet med administration og injektion er mindre hyppige.

Fagudvalget vurderer, at forskellen mellem injektionsbehandling og den orale behandling ikke kan kategoriseres. Data dokumenterer ingen forskel i livskvalitet, men der kan være større behandlingstilfredshed ved injektionsbehandlingen for patienter, som i forvejen har et ønske om at skifte til injektionsbehandling.

5.1.5 Fagudvalgets konklusion

Fagudvalget vurderer, at cabotegravir/rilpivirin som injektionsbehandling hver anden måned har ingen dokumenteret merværdi sammenlignet med oral tabletbehandling med to NRTI'er og et tredje stof. Evidensens kvalitet er samlet set lav.

For det kritiske effektmål viral suppression er der ingen dokumenteret merværdi. De kritiske effektmål virologisk svigt og resistens er karakteriseret ved få events, små effektforskelle med brede konfidensintervaller, der ikke kan kategoriseres, men som ikke overstiger MKRF. For resistens tillægges det dog isoleret set negativ betydning, at forekomsten af resistens ved injektionsbehandling hver 8. uge er højere end for den orale komparator (LATTE-2) og højere end for injektionsbehandling hver fjerde uge hos patienter i ATLAS- 2, især i den subgruppe, der har fået ingen eller kort (< 24 uger) forbehandling med injektionsbehandling hver fjerde uge.

Hvad angår det vigtige effektmål bivirkninger, er der en signifikant og klinisk relevant større andel, der oplever ikke-injektionsrelaterede bivirkninger, hvilket isoleret set giver anledning til en negativ værdi. Det er ikke en forskel, der påvirker behandlingsophøret, hvor der ikke ser ud til at være forskel på oral behandling og injektionsbehandling, ligesom fagudvalget vurderer, at de observerede bivirkninger er ikke- alvorlige, hvorfor det ikke trækker væsentligt ned i den samlede vurdering af injektionsbehandlings værdi. Andelen af patienter med injektionsrelaterede bivirkninger af grad 3-4 overstiger ikke MKRF, og fagudvalget vurderer derfor, at selvom der ses flere bivirkninger ved injektionsbehandlingen, trækker det ikke væsentligt ned i den samlede vurdering af injektionsbehandlings værdi.



Hvad angår livskvalitet er der ikke påvist forbedret livskvalitet ved injektionsbehandling, men behandlingstilfredsheden er højere hos patienter i injektionsbehandling og højest ved dosering hver anden måned. Fagudvalget bemærker, at de anser den nye administrationsform som et godt supplement til eksisterende standardbehandling. Fagudvalget bemærker, at der er mest evidens for sammenligning med injektionsbehandling hver måned, men fagudvalget vurderer, at de to doseringshyppigheder er ligeværdige, når der tages forbehold for en forhøjet risiko for især tidlig udvikling af resistens og virologisk svigt hos nogle patienter. For at imødekomme den risiko, vurderer fagudvalget, at det ville være ideelt, hvis injektionsbehandlingen kunne doseres hver måned det første halve år. Det er ikke muligt, når det kun er pakningerne til dosering hver anden måned, der markedsføres i Europa. Fagudvalget vil være forsigtigt med at anvende injektionsbehandling hver anden måned hos patienter med BMI > 30, og fagudvalget bemærker, at patientens forudgående antiretrovirale behandlingshistorie skal kendes til fulde.

6. Andre overvejelser

6.1 Lægemiddelinteraktioner med rilpivirin

Fagudvalget ønsker at inddrage lægemiddelinteraktioner med rilpivirin i vurderingen af lægemidlets værdi. Ansøger har beskrevet følgende interaktioner:

Følgende lægemidler må ikke anvendes samtidig med rilpivirin:

- De antimykobakterielle lægemidler rifampicin, rifapentin og rifabutin
- Makroliderne clarithromycin og erythromycin
- Dexamethason
- Protonpumpehæmmere
- Produkter indeholdende perikum.

Lægemidler, som kan føre til lavere terapeutisk effekt af rilpivirin:

- De krampestillende lægemidler carbamazepin, oxcarbazepin, fenobarbital og fenytoin
- H₂-receptoragonister.

Lægemidler, hvis terapeutiske effekt kan være påvirket af rilpivirin:

- Metadon
- Dabigatran.



Derudover skal man være opmærksom på, at rilpivirin kan forlænge QT-intervallet, hvilket har betydning for patienter, der samtidig behandles med lægemidler forbundet med risiko for torsade de pointes.

Fagudvalget vurderer, at forbeholdene for samtidig brug af rilpivirin og ovenstående lægemidler vil begrænse brugen af injektionsbehandlingen med cabotegravir/rilpivirin for en andel af patienterne.

6.2 Håndtering af behandlingsophør og dårlig compliance

Fagudvalget har ønsket, at ansøger bidrager med information, der kan indgå i en vurdering af, hvordan behandlingsophør og manglende fremmøde til behandling/dårlig compliance bør håndteres i betragtning af den langvarige effekt og tilstedeværelse af lægemiddelstof i kroppen efter administration. Fagudvalget bemærker, at manglende fremmøde vil give betydelig risiko for virologisk svigt og resistensudvikling.

På grund af det lange interval mellem doseringerne understreger ansøger vigtigheden af en tydelig forventningsafstemning med og information til patienten. Der er et doseringsvindue på +/- 7 dage. Der er desuden retningslinjer i produktresuméet, der beskriver håndtering af manglende dosering, både planlagt og uplanlagt.

6.3 Ændret ressourceforbrug

Fagudvalget er opmærksomme på, at injektionsbehandling med cabotegravir/rilpivirin stiller andre krav til organisering og ressourceforbrug på hospitalerne, end det er tilfældet med den nuværende perorale behandling. Fagudvalget har ønsket, at ansøger bidrager med relevante informationer om håndtering af behandlingen, herunder holdbarhed, opbevaring, administration mm. samt belyser potentialet for at behandlingen kan administreres hos praktiserende læge eller i eget hjem. Fagudvalget ønsker derover disse scenarier belyst i følsomhedsanalyser i den sundhedsøkonomiske analyse.

Behandling af hiv hører under specialeplanen og varetages af specialiserede afdelinger med erfaring i behandling af hiv. Andre mulige løsninger, der involverer alternative behandlingssteder, forudsætter transport og opbevaring af lægemidlerne, ligesom det stiller krav til oplæring og muligheder for efterfølgende observation. Indtil videre ser fagudvalget ikke alternative scenarier for administration af injektionsbehandlingen end ved fremmøde på hospital få betydelig udbredelse, selvom det vil være en fordel for patienten, især i de dele af landet hvor fremmøde til injektionsbehandling indebærer et stort tidsforbrug til transport.



7. Relation til behandlingsvejledning

Der findes ikke en relevant behandlingsvejledning.



8. Referencer

1. Medicinraadet. Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende antiretrovirale lægemidler til behandlingsnaive patienter med hiv-1-infektion - version 1.1 [internet]. 2020. Tilgængelig fra: https://medicinraadet.dk/media/uwynrdyc/baggrund_for_medicinraadets_behandlingsvejledning_til_behandlingsnaive_patienter_med_hiv-1-infektion-vers-1-1_adlegacy.pdf
2. Statens Serum Institut. Hiv - opgørelse over sygdomsforekomst 2018 [internet]. 2019. Tilgængelig fra: <https://www.ssi.dk/sygdomme-beredskab-og-forskning/sygdomsovervaagning/h/hiv-2018>
3. Medicinraadet. Medicinrådets lægemiddelrekommandation og behandlingsvejledning vedrørende antiretrovirale lægemidler til behandlingsnaive patienter med hiv-1-infektion - version 1.1 [internet]. 2020. Tilgængelig fra: https://medicinraadet.dk/media/jw0fae3r/medicinraadets-lagemiddelrek-og-beh-vejl-vedr-antiretrovirale-lagemidler-til-hiv-1-infektion-vers-1-1_adlegacy.pdf
4. RADS. Baggrundsnotat for terapiområde HIV / AIDS [internet]. 2016. Tilgængelig fra: <http://rads.dk/media/3893/bgn-hiv-aids-vers-5-2-inkl-bilag-1-og-2-okt-2016.pdf>
5. Hansen A-BE, Hansen BL, Lindhardt BØ, Kjeldsen HC. HIV-AIDS [internet]. sundhed.dk. 2017. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/infektioner/tilstande-og-sygdomme/virusinfektioner/hiv-aids/>
6. Dansk Selskab for Infektionsmedicin. Antiretroviral behandling af HIV smittede personer [internet]. 2019. Tilgængelig fra: <http://www.infmed.dk/guidelines>
7. Margolis DA, Gonzalez-Garcia J, Stellbrink H-J, Eron JJ, Yazdanpanah Y, Podzamczar D, et al. Long-acting intramuscular cabotegravir and rilpivirine in adults with HIV-1 infection (LATTE-2): 96-week results of a randomised, open-label, phase 2b, non-inferiority trial. *Lancet (London, England)* [internet]. 2017;390(10101):1499–510. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28750935>
8. Murray M, Pulido F, Mills A, Ramgopal M, LeBlanc R, Jaeger H, et al. Patient-reported tolerability and acceptability of cabotegravir + rilpivirine long-acting injections for the treatment of HIV-1 infection: 96-week results from the randomized LATTE-2 study. *HIV Res Clin Pract* [internet]. 2019;20(4–5):111–22. Tilgængelig fra: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/25787489.2019.1661696>
9. 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. *N Engl J Med* [internet]. 2020;382(12):1124–35. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1909512>
10. 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. *N Engl J Med* [internet]. 2020;382(12):1112–23. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1904398>
11. Murray M, Antela A, Mills A, Huang J, Jäger H, Bernal E, et al. Patient-Reported Outcomes in ATLAS and FLAIR Participants on Long-Acting Regimens of Cabotegravir and Rilpivirine Over 48 Weeks. *AIDS Behav* [internet]. 2020;24(12):3533–44. Tilgængelig fra: <http://link.springer.com/10.1007/s10461-020-02929-8>
12. Overton ET, Richmond G, Rizzardini G, Jaeger H, Orrell C, Nagimova F, 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* [internet]. 2020;396(10267):1994–2005.

Tilgængelig fra:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673620326660>

13. European Medicines Agency Committee for Medicinal Products For Human Use (CHMP). Assessment report Vocabria International non-proprietary name: cabotegravir. Amsterdam; 2020.



9. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende hiv/aids

Forvaltningslovens § 3, stk. 2/§ 4, stk. 2, har været anvendt i forbindelse med udpegnings af medlemmer til dette fagudvalg

Sammensætning af fagudvalget	
Formand	Indstillet af
Ann-Brit Eg Hansen <i>Overlæge, klinisk lektor</i>	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
Christian Wejse <i>Afdelingslæge, lektor</i>	Region Midtjylland
Olav Ditlevsen Larsen <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Lothar Wiese <i>Specialeansvarlig overlæge</i>	Region Sjælland
Jan Gerstoft <i>Professor, speciallæge</i>	Region Hovedstaden
Kan ikke opfylde Medicinrådets habilitetskrav	Region Nordjylland
Marianne Kjettrup-Jensen <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Bjarne Ørskov Lindhardt <i>Ledende overlæge, klinisk lektor</i>	Udpeget af formanden
Paul Thomsen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Michael Alexander Eckmann <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter



Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet

Dampfærgevej 27-29, 3.th.

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk



10. Versionslog

Versionslog		
Version	Dato	Ændring
1.0	24. marts 2021	Godkendt af Medicinrådet.



11. Bilag

Bilag 1: Cochrane – risiko for bias

Vurdering af risiko for bias ved [Cochrane risk of bias tool 2.0](#).

Tabel 15. Vurdering af risiko for bias for FLAIR.

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Der er ikke forhold, der giver anledning til risiko for bias.
Effekt af tildeling til intervention	Forbehold	Studiet er ublindat, hvilket medfører risiko for påvirket adfærd hos patienter og studiepersonale. Der er flere patienter, der tilbagetrækker samtykke i den orale behandlingsarm.
Manglende data for effektmål	Lav	Der er ikke forhold, der giver anledning til risiko for bias.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	Effektmålene viral suppresion, virologisk svigt og resistens forventes ikke påvirket af det ublindede design. Bivirkninger og behandlingsophør er mere følsomme for det ublindede design.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Der er ikke forhold, der giver anledning til risiko for bias.
Overordnet risiko for bias	Forbehold	Det ublindede design giver anledning til forbehold for risiko for bias.



Table 16. Assessment of risk of bias for ATLAS

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Der er ikke forhold, der giver anledning til risiko for bias.
Effekt af tildeling til intervention	Forbehold	Studiet er ublinded, hvilket medfører risiko for påvirket adfærd hos patienter og studiepersonale. Der er flere patienter, der tilbagetrækker samtykke i den orale behandlingsarm.
Manglende data for effektmål	Lav	Der er ikke forhold, der giver anledning til risiko for bias.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Forbehold	Effektmålene viral suppression, virologisk svigt og resistens forventes ikke påvirket af det ublinded design. Bivirkninger og behandlingsophør er mere følsomme for det ublinded design.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Der er ikke forhold, der giver anledning til risiko for bias.
Overordnet risiko for bias	Forbehold	Det ublinded design giver anledning til forbehold for risiko for bias.



Table 17. Assessment of risk of bias for ATLAS-2M

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Der er ikke forhold, der giver anledning til risiko for bias.
Effekt af tildeling til intervention	Forbehold	Studiet er ublindat, hvilket medfører risiko for påvirket adfærd hos patienter og studiepersonale. Der er flere patienter, der tilbagetrækker samtykke i den månedlige behandlingsarm.
Manglende data for effektmål	Lav	Der er ikke forhold, der giver anledning til risiko for bias.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Forbehold	Effektmålene viral suppression, virologisk svigt og resistens forventes ikke påvirket af det ublindede design. Bivirkninger og behandlingsophør er mere følsomme for det ublindede design.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Der er ikke forhold, der giver anledning til risiko for bias.
Overordnet risiko for bias	Forbehold	Det ublindede design giver anledning til forbehold for risiko for bias.



Table 18. Vurdering af risiko for bias for LATTE-2

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Der er ikke forhold, der giver anledning til risiko for bias.
Effekt af tildeling til intervention	Forbehold	Studiet er ublinded, hvilket medfører risiko for påvirket adfærd hos patienter og studiepersonale. Der er flere patienter, der tilbagetrækker samtykke i den månedlige behandlingsarm.
Manglende data for effektmål	Lav	Der er ikke forhold, der giver anledning til risiko for bias.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Forbehold	Effektmålene viral suppression, virologisk svigt og resistens forventes ikke påvirket af det ublinded design. Bivirkninger og behandlingsophør er mere følsomme for det ublinded design.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Der er ikke forhold, der giver anledning til risiko for bias.
Overordnet risiko for bias	Forbehold	Det ublinded design giver anledning til forbehold for risiko for bias.



Bilag 2: GRADE

Klinisk spørgsmål 1 – Hvilken værdi har cabotegravir/rilpivirin givet som injektionsbehandling sammenlignet med to NRTI'er og et tredje stof for behandlingserfarne patienter med hiv-1-infektion?

Tabel 19. GRADE-evidensprofil for FLAIR og ATLAS - sammenligning af injektion hver måned af cabotegravir/rilpivirin og oralt standard 3-stof regime ved 48 uger.

Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Sikkerhedsvurdering				Antal patienter		Effekt		Sikkerhed	Vigtighed
			Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Cabotegravir/ rilpivirin injek.	Oral 3-stof regime	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)		
Viral suppression												
2	RCT	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	Ingen	549/591	559/591	0,98 (0,95-1,01)	-	⊕⊕⊕⊕⊕ HØJ	KRITISK
Virologisk svigt												
2	RCT	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Alvorlig ^c	Ingen	6/591	7/591	0,86 (0,29-2,54)	-	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK
Behandlingsophør pga. AE												
2	RCT	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	ingen	Ingen	22/591	9/591	2,44 (1,13-5,26)	-	⊕⊕⊕○ MODERAT	VIGTIG
Ikke-injektionsrelaterede bivirkninger												
2	RCT	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	ingen	Ingen	167/591	367/591	5,41 (1,35-21,64)	-	⊕⊕⊕⊕○ MODERAT	VIGTIG
Injektionsrelaterede bivirkninger												
2	RCT	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	ingen	Ingen	21/591	0/591	22,00 (2,98-162,68)	-	⊕⊕⊕⊕○ MODERAT	VIGTIG
Kvalitet af den samlede evidens			MODERAT ^e									

^a Der er nedgraderet ét niveau, da der var nogle forbehold i vurderingen af risiko for bias pga. open-label design. ^b Der er nedgraderet ét niveau, da der kun var ét studie. ^c Der er nedgraderet ét niveau, da der, selvom konfidensintervallet er meget bredt og indeholder både positive og negative konklusioner, er tale om meget få events, som ikke påvirker tiltroen til estimatet. ^d Der er nedgraderet ét niveau, da konfidensintervallet indeholder én beslutningsgrænse. ^e Den samlede evidenskvalitet er vurderet ud fra den laveste kvalitet af de kritiske effektmål.



Tabel 20. GRADE-evidensprofil for ATLAS-2M - sammenligning af injektion hver 2. måned af cabotegravir/rilpivirin og injektion hver måned ved 48 uger.

Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt			
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Cabotegravir/rilpivirin injek. Q8W	Cabotegravir/rilpivirin injek. Q4W	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed
Viral suppression												
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	Ingen	492/522	489/523	1,01 (0,98-1,04)	0,75 (-2,19; 3,69)	⊕⊕⊕⊕ MODERAT	KRITISK
Virologisk svigt												
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig	Ikke alvorlig	Alvorlig ^c	Ingen	8/522	2/523	4,01 (0,86; 18,78)	1,15 (-0,14; 2,43)	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
Behandlingsophør pga. AE												
1	RCT	Alvorlig ^a	Alvorlig	Ikke alvorlig	Alvorlig ^c	Ingen	12/522	13/522	0,93 (0,43-2,01)	-0,19 (2,10-1,73)	⊕○○○ MEGET LAV	VIGTIG
Ikke-injektionsrelaterede bivirkninger												
1	RCT	Alvorlig ^a	Alvorlig	Ikke alvorlig	Alvorlig ^d	Ingen	109/522	125/523	0,87 (0,70-1,10)	-3,02 (-8,06-2,04)	⊕○○○ MEGET LAV	VIGTIG
Injektionsrelaterede bivirkninger												
1	RCT	Alvorlig ^a	Alvorlig	Ikke alvorlig	Alvorlig ^c	Ingen	11/522	20/523	0,55 (0,27; 1,14)	-1,72 (-3,82; 0,40)	⊕○○○ MEGET LAV	VIGTIG

Kvalitet af den samlede evidens LAV^e

^a Der er nedgraderet ét niveau, da der var nogle forbehold i vurderingen af risiko for bias pga open-label design. ^b Der er nedgraderet ét niveau, da der kun var ét studie. ^c Der er nedgraderet ét niveau, da der, selvom konfidensintervallet er meget bredt og indeholder både positive og negative konklusioner, er tale om meget få events, som ikke påvirker tiltroen til estimatet. ^d Der er nedgraderet ét niveau, da konfidensintervallet indeholder én beslutningsgrænse. ^e Den samlede evidenskvalitet er vurderet ud fra den laveste kvalitet af de kritiske effektmål.



Tabel 21. GRADE-evidensprofil for LATTE-2 - sammenligning af injektion hver 2. måned af cabotegravir/rilpivirin og oralt 3-stof regime ved 48 uger.

Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt		Sikkerhed	Vigtighed
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Cabotegravir/ rilpivirin injek. Q8W	Oral 3-stof regime	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)		
Viral suppression												
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	Ingen	106/115	50/56	1,03 (0,93-1,15)	2,89 (-6,27-13,32)	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK
Virologisk svigt												
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig	Ikke alvorlig	Alvorlig ^c	Ingen	2/115	1/56	0,97 (0,09; 10,51)	-0,05 (-6,38; 4,62)	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
Behandlingsophør pga. AE												
1	RCT	Alvorlig ^a	Alvorlig	Ikke alvorlig	Alvorlig ^c	Ingen	1/115	1/56	0,49 (0,03-7,64)	-0,92 (-6,99-3,51)	⊕○○○ MEGET LAV	VIGTIG
Ikke-injektionsrelaterede bivirkninger												
0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	VIGTIG
Injektionsrelaterede bivirkninger*												
1	RCT	Alvorlig ^a	Alvorlig	Ikke alvorlig	Alvorlig ^c	Ingen	8/115	0/56	4,46 [0,58; 34,83]	5,97 [-1,67; 11,81]	⊕○○○ MEGET LAV	VIGTIG
Kvalitet af den samlede evidens			LAV ^e									

^a Der er nedgraderet ét niveau, da der var nogle forbehold i vurderingen af risiko for bias pga open-label design. ^b Der er nedgraderet ét niveau, da der kun var ét studie. ^c Der er nedgraderet ét niveau, da der, selvom konfidensintervallet er meget bredt og indeholder både positive og negative konklusioner, er tale om meget få events, som ikke påvirker tiltroen til estimatet. ^d Der er nedgraderet ét niveau, da konfidensintervallet indeholder én beslutningsgrænse. ^e Den samlede evidens kvalitet er vurderet ud fra den laveste kvalitet af de kritiske effektmål. * for injektionsrelaterede bivirkninger er kun opgjort data for 96 uger, og de er inkluderet i denne tabel.

Application for the assessment of cabotegravir/ rilpivirine injections for HIV-1 infection

Contents

1.	Basic information	2
2.	Abbreviations	4
3.	Summary	6
4.	Literature search	8
4.1	Relevant studies	8
4.2	Main characteristics of included studies	9
5.	Clinical questions	10
5.1	What is the added clinical value of cabotegravir/rilpivirine injections as compared to two NRTIs plus a third agent for treatment-experienced patients with HIV-1 infection?.....	10
5.1.1	Presentation of relevant studies	10
5.1.2	Results per study	11
5.1.3	Comparative analyses	22
6.	Other considerations	26
6.1	Drug-drug interactions involving rilpivirine.....	26
6.2	The handling of injection discontinuation, temporary or permanent, and poor adherence	27
6.3	Change in use of resources	29
7.	Appendices	32
7.1	Main characteristics of included studies	32
7.2	Statistical considerations	44
7.3	Results per study	45
7.4	Results per PICO	58
8.	References	61

1. Basic information

Contact information	
Name	Merete Lykkegaard
Title	Market Access Manager
Area of responsibility	Market Access
Phone	+45 2469 9332
E-mail	merete.s.lykkegaard@gsk.com
Name	Bolette Christophersen
Title	Medical Advisor HIV
Area of responsibility	Clinical/Medical
Phone	+45 2469 9154
E-mail	bolette.x.christophersen@gsk.com
Overview of the pharmaceutical	
Proprietary name	Vocabria + Rekambys
Generic name	Cabotegravir (CAB) + Rilpivirine (RPV)
Marketing authorization holder in Denmark	GSK Danmark A/S, Nykær 68, DK-2605 Brøndby
ATC code	CAB: J05AJ04 RPV: J05AG05
Pharmacotherapeutic group	Both CAB and RPV are direct acting antiviral drugs. CAB is an integrase strand transfer inhibitor (INSTI), and RPV is a non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitor (NNRTI)
Active substances	CAB + RPV
Pharmaceutical forms	Intramuscular injection and oral formulation
Mechanism of action	CAB inhibits human immunodeficiency virus (HIV) integrase by binding to the integrase active site and blocking the strand transfer step of retroviral DNA integration which is essential for the HIV replication cycle. RPV is a diarylpyrimidine NNRTI of HIV-1. RPV activity is mediated by non-competitive inhibition of HIV-1 reverse transcriptase.

Overview of the pharmaceutical

Dosage regimen	<p>Oral lead-in treatment (month 1): CAB oral 30 mg tablet + RPV oral 25 mg tablet taken once daily for one month.</p> <p>Initiation injections (month 2 and 3): Long-acting CAB 600 mg + RPV 900 mg administered as intramuscular injections every month.</p> <p>Continuation injections (month 5 onwards): Long-acting CAB 600 mg + RPV 900 mg administered as intramuscular injections every second month.</p>
Therapeutic indication relevant for assessment (as defined by the European Medicines Agency, EMA)	<p>Cabotegravir injection is indicated, in combination with rilpivirine injection, for the treatment of HIV-1 infection in adults who are virologically suppressed (HIV-1 RNA <50 copies/mL) on a stable antiviral regimen and without present or past evidence of viral resistance to, and no prior virological failure with, agents of the NNRTI and INI class.</p>
Other approved therapeutic indications	<p>EDURANT (25 mg film-coated tablets of RPV), in combination with other antiretroviral medicinal products, is indicated for the treatment of HIV-1 infection in antiretroviral treatment-naïve patients 12 years of age and older with a viral load ≤100,000 HIV-1 RNA copies/mL.</p>
Will dispensing be restricted to hospitals?	Yes
Combination therapy and/or co-medication	<p>The long-acting CAB + RPV regimen is a combination therapy. No additional compound is needed in this regimen.</p>
Packaging – types, sizes/number of units, and concentrations	<p>Vocabria oral: film coated tablets, 30 tablets (30 mg)</p> <p>Vocabria injection: prolonged-release suspension for injection, 3 mL vial containing 600 mg CAB (200 mg/mL)</p> <p>Edurant: film coated tablets, 30 tablets (25 mg)</p> <p>Rekambys injection: prolonged-release suspension for injection, 3 mL vial containing 900 mg RPV (300 mg/mL)</p>
Orphan drug designation	No

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2. Abbreviations

3TC	lamivudine
ABC	abacavir
AE	adverse event
ALT	alanine aminotransferase
AST	aspartate transaminase
BMI	body mass index
CAB	cabotegravir
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CI	confidence interval
c/mL	copies/millilitre
CSR	Clinical Study Report
CYP	cytochrome P450
CVF	confirmed virological failure
DMC	Danish Medicines Council
DTG	dolutegravir
EFV	efavirenz
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
ETR	etravirine
EVG	elvitegravir
FTC	emtricitabine
HBV	hepatitis B virus
HCP	healthcare professional
HCV	hepatitis C virus
HIV-1	human immunodeficiency virus 1
HIVTSQ	HIV Treatment Satisfaction Questionnaire
HIVTSQc	HIV Treatment Satisfaction Questionnaire – change version
HIVTSQs	HIV Treatment Satisfaction Questionnaire – status version
INI	integrase inhibitor
INSTI	integrase strand transfer inhibitor
IQR	interquartile range
ISR	injection site reaction
ITT-E	intention-to-treat-exposed
LA	long-acting
MCRD	minimal clinically relevant difference
MCS	mental component score
NCT	National Clinical Trial
NNRTI	non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor
NRTI	nucleoside reverse transcriptase inhibitor
NVP	nevirapine
PCS	physical component score
PI	protease inhibitor
Q1M	every month

Q2M	every second month
Q4W	every 4 weeks (equal to every month)
Q8W	every 8 weeks (equal to every second month)
RAL	raltegravir
RAM	resistance-associated mutations
RNA	ribonucleic acid
RPV	rilpivirine
RR	relative risk
RT	reverse transcriptase
SF-12	short form-12
SOC	standard of care
SVF	suspected virological failure
TRAE	treatment-related adverse event
ULN	upper limit of normal

3. Summary

Vocabria + Rekambys, which CHMP recommended for EMA approval in October 2020, is the first long-acting (LA) injectable antiretroviral therapy for suppressed treatment-experienced patients with HIV-1 infection. It is a two-drug regimen consisting of the integrase strand transfer inhibitor cabotegravir (CAB), and the non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitor rilpivirine (RPV).

Vocabria + Rekambys can be injected monthly (Q1M) or every second month (Q2M) and is indicated for treatment of adults who have undetectable HIV levels in the blood (viral load < 50 copies/mL). It is intended for patients, who for various reasons are encumbered with an oral standard of care (SOC) regimen consisting of one or more daily tablets.

The efficacy and safety of LA CAB+RPV was investigated in four studies, as summarized in the table below. Notably, each of the four studies achieved protocol-defined non-inferiority according to FDA criteria. Assessment of LA CAB+RPV Q2M versus oral SOC at week 48, as defined in the Danish Medicines Council's protocol, was done by indirect comparison of data from FLAIR and ATLAS-2M. ATLAS was excluded from the analysis due to overlapping population with ATLAS-2M. For week 96 assessments, head-to-head comparisons from LATTE-2 were used.

	Phase	Oral SOC*	LA CAB+RPV Q1M	LA CAB+RPV Q2M	Week 48	Week 96
FLAIR	3	√	√		√	√
ATLAS	3	√	√		√	
ATLAS-2M	3		√	√	√	
LATTE-2	2b	√	√	√	√	√

*Though the oral SOC regimen differed between the trials, they all consisted of two NRTIs combined with a third agent.

LA CAB+RPV Q2M was not statistically significantly different from oral SOC in terms of viral suppression at week 48. The relative risk (RR) was 1.012 ([95% CI 0.959 to 1.067], p=0.665) and the absolute difference was 1.107% [95% CI -3.897 to 6.111] in favour of LA CAB+RPV Q2M. Week 96 data from LATTE-2 showed that LA CAB+RPV Q2M resulted in a borderline significantly higher viral suppression as compared to oral SOC (RR: 1.119 [95% CI 0.989 to 1.266], p=0.0749, and absolute difference: 9.98% [95% CI -0.34 to 21.15]).

Confirmed virological failure (CVF) at week 48 showed no statistically significant difference between LA CAB+RPV Q2M and oral SOC. The RR was 4.008 ([95% CI 0.436 to 36.830], p=0.220) and the absolute difference was 1.150% [95% CI -0.908 to 3.209] in favour of oral SOC. Week 96 data showed no statistically significant difference either (RR: 0.974 [95% CI 0.090 to 10.514], p=0.9826, and absolute difference: -0.05% [95% CI -6.38 to 4.62]). Unpublished data with up to 256 weeks of follow-up show no new cases of CVF after week 48 in subjects treated with LA CAB+RPV.

Week 96 data from LATTE-2 showed that resistance after treatment with LA CAB+RPV Q2M was not statistically significantly different from oral treatment. The RR was 1.487 ([95% CI 0.158 to 13.986], p=0.7285) and the absolute difference was 0.84% [95% CI -5.55 to 5.61] in favour of oral treatment.

As regards discontinuations due to adverse events (AEs), no statistically significant difference was found, either at week 48 or at week 96. The RR was 2.081 ([95% CI 0.513 to 8.441], p=0.305) and the absolute difference was 1.580% [95% CI -1.503 to 4.663] in favour of oral SOC at week 48. At week 96, the RR was 0.974 ([95% CI 0.090 to 10.514], p=0.9826) and the absolute difference was -0.05% [95% CI -6.38 to 4.62] in favour of LA CAB+RPV Q2M.

A significantly higher proportion of subjects treated with LA CAB+RPV Q2M had non-injection site reaction treatment-related AEs (non-ISR TRAEs) at week 48 as compared to oral SOC. The RR was 2.465 ([95% CI 1.559 to 3.898], $p < 0.0001$) and the absolute difference was 15.002% [95% CI 6.944 to 23.060] in favour of oral SOC. More than 95% of non-ISR TRAEs were grade 1 or 2. No data were available for week 96. A statistically significant difference was expected for this outcome, as switching treatment and administration form often involve new TRAEs. However, data suggests that the subpopulation of patients for whom a switch is relevant might accept manageable TRAEs, as these are still preferable as compared to their former oral SOC regimen.

Treatment with LA CAB+RPV Q2M did not result in a significantly higher proportion of ISR TRAEs, grade 3-4, at week 48 as compared to oral treatment. RR was 6.613 ([95% CI 0.763 to 57.281], $p = 0.086$) and the absolute difference was 2.143% [95% CI -1.040 to 5.325] in favour of oral treatment. The same conclusion was drawn for week 96 (RR: 4.462 [95% CI 0.579 to 34.376], $p = 0.1511$, absolute difference: 5.97% [95% CI -1.67 to 11.81]) in favour of oral treatment.

Treatment with LA CAB+RPV Q2M resulted in a significantly better quality of life as compared to oral treatment, as measured by HIV Treatment Satisfaction Questionnaire – change version (HIVTSQc, scale -33 to 33). The absolute difference was 5.600 [95% CI 3.794 to 7.406], $p < 0.0001$, in favour of LA CAB+RPV Q2M.

4. Literature search

The following studies have compared LA CAB+RPV to oral regimens consisting of two nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) combined with a third agent:

- **FLAIR** (NCT02938520)
- **ATLAS** (NCT02951052)

These studies, however, do not provide the information needed to completely answer Clinical Question 1 in that the frequency of dosing in the LA regimen differs from that outlined in Clinical Question 1. The following studies will therefore also be used:

- **ATLAS-2M** (NCT03299049)
- **LATTE-2** (NCT02120352)

A list of peer-reviewed publications based on above listed studies are provided in [Table 1](#). These will all (except for the pooled analysis of FLAIR and ATLAS) be included in the assessment, in addition to the relevant European Public Assessment Reports (EPARs) for CAB and RPV [1, 2].

According to the protocol from the Danish Medicines Council (DMC), no further data needs to be searched for [3].

4.1 Relevant studies

Table 1 Relevant studies included in the assessment

Reference (title, author, journal, year)	Trial name	NCT number	Dates of study (start and expected completion date)
<i>Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine after Oral Induction for HIV-1 Infection</i> Orkin C et al N Engl J Med. 2020; 382(12):1124-1135 [4]	FLAIR	NCT02938520	October 2016 – July 2022
<i>Long-acting cabotegravir + rilpivirine for treatment in adults with HIV-1 infection: Week 96 results of the randomized, open-label, Phase 3 FLAIR study</i> Orkin C et al Accepted for publication in Lancet [5]			
<i>Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of HIV-1 Suppression</i> Swindells S et al N Engl J Med. 2020; 382(12):1112-1123 [6]	ATLAS	NCT02951052	October 2016 – February 2022

Reference (title, author, journal, year)	Trial name	NCT number	Dates of study (start and expected completion date)
<p><i>Long-Acting Injectable Cabotegravir + Rilpivirine for HIV Maintenance Therapy: Week 48 Pooled Analysis of Phase 3 ATLAS and FLAIR Trials</i> Rizzardini et al J Acquir Immune Defic Syndr. 2020; 85(4):498-506 [7]</p> <p><i>Patient-Reported Outcomes in ATLAS and FLAIR Participants on Long-Acting Regimens of Cabotegravir and Rilpivirine Over 48 Weeks.</i> Murray M et al AIDS Behav. 2020; 24(12):3533-3544 [8]</p>	FLAIR + ATLAS POOLED		
<p><i>Long-acting cabotegravir and rilpivirine dosed every 2 months in adults with HIV-1 infection (ATLAS-2M) 48-week results: a randomised, open-label, phase 3b, non-inferiority study</i> Overton ET et al Lancet. 2021; 396(10267):1994-2005 [9]</p>	ATLAS-2M	NCT03299049	October 2017 – March 2022
<p><i>Long-acting intramuscular cabotegravir and rilpivirine in adults with HIV-1 infection (LATTE-2): 96-week results of a randomised, open-label, phase 2b, non-inferiority trial</i> Margolis DA et al Lancet. 2017;390(10101):1499-1510 [10]</p> <p><i>Patient-reported tolerability and acceptability of cabotegravir + rilpivirine long-acting injections for the treatment of HIV-1 infection: 96-week results from the randomized LATTE-2 study</i> Murray M et al HIV Res Clin Pract. 2019 Aug-Oct;20(4-5):111-122 [11]</p>	LATTE-2	NCT02120352	April 2014 – February 2022

The publication indicated in grey is not used in the assessment, since it is covered completely by Orkin C et al [4] and Swindells S et al [6].

Abbreviations NCT: National Clinical Trial.

4.2 Main characteristics of included studies

Main characteristics of all studies included in the assessment are provided in appendix 7.1, Table 12 - Table 15.

5. Clinical questions

5.1 What is the added clinical value of cabotegravir/rilpivirine injections as compared to two NRTIs plus a third agent for treatment-experienced patients with HIV-1 infection?

Population

Adult treatment-experienced patients with HIV-1 infection and HIV-1 RNA <50 copies/millilitre (c/mL) with no known or suspected viral resistance to integrase inhibitors (INIs) or RPV (or NNRTIs except for K103N mutation)

Intervention

Intramuscular injections with 600 mg CAB + 900 mg RPV every second month (Q2M) preceded by oral treatment with 30 mg CAB + 25 mg RPV for 4 weeks

Comparator

Oral standard of care (SOC) treatment consisting of two NRTIs combined with a third agent

5.1.1 Presentation of relevant studies

A minority of patients living with HIV-1 are extremely challenged by taking oral medication on a daily basis. Causes include difficulties swallowing, malabsorption, pill burden, drug/food interactions, and repeated oversights [12-15]. Also, prolonged daily regimens can engender dissatisfaction, contribute to stigma, and increase the risk of nonadherence to treatment and treatment failure [16, 17]. The overall purpose of the FLAIR, ATLAS, ATLAS-2M and LATTE-2 studies was to clinically validate an alternative to daily SOC treatments, having an equally high degree of efficacy and safety, but without the requirement of taking tablets every day. In addition to solving the problems associated with malabsorption and difficulties swallowing, an LA regimen can provide emotional benefits such as ameliorating the experience of internalized stigma and the related “daily reminder of HIV”. Such logistical and psychosocial benefits have shown to help patients live with more flexibility and with less anxiety over daily dosing and the risk of accidental HIV disclosure [11].

It should be noted that all studies were switch studies. Experience from former switch studies have shown that introducing a new treatment, and in this case also a new administration form, to stable suppressed patients, has the potential of introducing new adverse events [18-20].

An overview of the studies, comparators, interventions, and available follow-up data is provided in [Table 2](#).

The phase 3 studies FLAIR and ATLAS compared oral SOC treatments to LA injections with 400 mg CAB + 600 mg RPV every month (Q1M). In FLAIR, the oral SOC regimen consisted of Triumeq (dolutegravir (DTG) + abacavir (ABC) + lamivudine (3TC)) whereas in ATLAS, subjects in the oral SOC group received a regimen of two NRTIs combined with a third agent. Thus, both studies had a comparator treatment regimen of two NRTIs combined with a third agent [4-6]. For FLAIR, data are available for week 48 and week 96 [4, 5]. For ATLAS, data are available for week 48 [6].

Data presented in the publication of the pooled analyses of ATLAS and FLAIR [7] will not be presented here, as they are completely covered by the publications of the individual studies [4, 6], and thus do not provide further information in terms of either follow-up time or dosing frequency.

Whereas LA injections were administered Q1M in both FLAIR and ATLAS [4-6], dosing every second month (Q2M) was investigated in the phase 3 study ATLAS-2M [9]. In ATLAS-2M, LA injections Q1M with 400 mg CAB + 600 mg RPV were compared to LA injections Q2M with 600 mg CAB + 900 mg RPV. Note that dosing every 4 weeks (Q4W) is equal to dosing Q1M and dosing every 8 weeks (Q8W) is equal to Q2M. For this application, the terms Q1M and Q2M will be used. For ATLAS-2M, data are available for week 48 [9]. A substantial number of subjects participating in the ATLAS study continued in ATLAS-2M, and thus, these studies have overlapping study populations [9].

LATTE-2 was a phase 2b study with three arms: 1) oral SOC treatment (CAB+ABC+3TC), 2) LA injections Q1M with 400 mg CAB + 600 mg RPV, and 3) LA injections Q2M with 600 mg CAB + 900 mg RPV. Data are available for week 48 and week 96. Only data for the relevant arms (oral SOC treatment and LA CAB+RPV Q2M) are presented [10].

Table 2 Overview of studies and available follow-up

	Phase	Oral SOC*	LA CAB+RPV Q1M	LA CAB+RPV Q2M	Week 48	Week 96
FLAIR	3	√	√		√	√
ATLAS	3	√	√		√	
ATLAS-2M	3		√	√	√	
LATTE-2	2b	√	√	√	√	√

*Though the oral SOC regimen differed between the studies, they all consisted of two NRTIs combined with a third agent [4-6, 9, 10].

Abbreviations SOC: standard of care; LA: long-acting; CAB: cabotegravir; RPV: rilpivirine; Q1M: once monthly; Q2M: every second month.

5.1.2 Results per study

Result overviews for FLAIR, ATLAS, ATLAS-2M and LATTE-2 are provided in [appendix 7.3, Table 16, Table 17, Table 18](#) and [Table 19](#), respectively. Considerations related to singles-study statistical analyses are provided in [appendix 7.2](#). The results provided are for the ITT-E populations, defined as all participants who received one or more doses of study medication.

Virological efficacy

Virological efficacy was defined as the proportion of participants with plasma HIV-1 RNA of less than 50 c/mL at week 48 and week 96 using the FDA snapshot algorithm in the ITT-E population [4-6, 9, 10].

In FLAIR, 93.6% of participants in the LA CAB+RPV Q1M group and 93.3% in the oral SOC group achieved HIV-1 RNA of less than 50 c/mL at week 48 [4]. The corresponding numbers for week 96 were 86.6% and 89.4%, respectively [5].

In ATLAS, 92.5% of participants in the LA CAB+RPV Q1M group and 95.5% in the oral SOC group achieved HIV-1 RNA of less than 50 c/mL at week 48 [6].

In ATLAS-2M, dosing Q2M resulted in 94.3% while dosing Q1M resulted in 93.5% of participants with HIV-1 RNA less than 50 c/mL at week 48 [9].

In LATTE-2, 92.2% of patients receiving LA CAB+RPV Q2M achieved HIV-1 RNA levels less than 50 c/mL at week 48, while 89.3% of patients receiving oral SOC treatment did. The corresponding numbers for week 96 were 93.9% and 83.9%, respectively [10].

The observed differences were not statistically significant for any of the studies and timepoints.

Confirmed virological failure

A subject had CVF if he/she had two consecutive plasma HIV-1 RNA measurements of ≥ 200 c/mL [4-6, 9, 10].

In FLAIR, CVF was observed in three subjects (1.1%) in the LA CAB+RPV Q1M group and also in three subjects (1.1%) in the oral SOC group at week 48 [4]. No additional subjects in the LA CAB+RPV Q1M group experienced CVF between week 48 and week 96, while one additional subject receiving oral SOC treatment had CVF at week 64 [5].

In ATLAS, CVF was observed in three subjects (1.0%) in the LA CAB+RPV Q1M group and in four subjects (1.3%) in the oral SOC group at week 48 [6].

In ATLAS-2M, CVF was observed in eight subjects (1.5%) in the LA CAB+RPV Q2M group and in two subjects (0.4%) in the LA CAB+RPV Q1M group at week 48 [9].

In LATTE-2, two subjects (1.7%) experienced CVF through week 96 in the LA CAB+RPV Q2M group (week 4 and week 48). In the oral regimen group, one subject (1.8%) had CVF through week 96 (week 8) [10].

The observed differences were non-significant for FLAIR, ATLAS and LATTE-2 and significant for ATLAS-2M in favour of the oral SOC regimen.

Resistance – quantitative analysis

Participants who met the prespecified criteria for CVF through week 48 (or through week 96 for FLAIR and LATTE-2) had a blood sample from baseline and from the timepoint of the initial suspected virological failure (SVF) analysed for genotypic and phenotypic resistance. Resistance was assessed using GenoSure Archive® (ATLAS only), Phenosense GT®, GenoSeq® Integrase, and PhenoSeq® Integrase (Monogram Biosciences) [4, 6].

In FLAIR, all three subjects with CVF at week 96 in the LA CAB+RPV Q1M group had treatment-emerging resistance-associated mutations (RAMs), while one of the four subjects with CVF in the oral regimen group had [4, 5].

In ATLAS, RAMs were identified in all three subjects with CVF in the LA CAB+RPV Q1M group at the time of SVF. However, only one of these did not have any mutations at baseline, while the two others did. In the oral SOC group, RAMs were identified at SVF in three of four subjects with CVF. One of these had a mutation already at baseline [6].

In ATLAS-2M, seven of eight subjects with CVF had RAMs at SVF in the LA CAB+RPV Q2M group. However, five of the eight subjects with CVF had RAMs already at baseline. In the LA CAB+RPV Q1M group, both subjects with CVF had treatment-emergent RAMs and thus did not have any mutations at baseline [9].

In LATTE-2, both subjects with CVF in the LA CAB+RPV Q2M group had RAM at SVF and no mutations at baseline, while in the oral regimen group, the one person with CVF did not have any RAM [10].

To enable a distinction between resistance due to treatment-emergent RAMs and resistance caused by RAMs that were present before the onset of LA CAB+RPV therapy, sub-analyses were made that exclude subjects with CVF and RAMs at baseline. The results are provided along with other single-study results in [appendix 7.3, Table 16 - Table 19](#).

The observed differences were non-significant for all studies, both for the primary analyses and the sub-analyses.

Resistance – qualitative analysis

An overview of RAMs at baseline and at the timepoint of SVF for subjects with CVF is provided in [Table 3](#) for FLAIR, ATLAS and LATTE-2 and in [Table 4](#) for ATLAS-2M.

While most subjects participating in FLAIR, ATLAS, ATLAS-2M and LATTE-2 had viral suppression on LA CAB+RPV, also in the long term, a small group of about 1% experienced CVF. Notably, those who experienced CVF did so within the first 48 weeks of treatment. [4-6, 9, 10] In addition to the here presented data, unpublished follow-up data for ATLAS (week 96) and LATTE-2 (week 256) show that no CVFs occurred after week 48.

In ATLAS-2M, nine out of ten subjects with CVF achieved viral re-suppression on oral treatment with protease inhibitor (PI)-based or INSTI-based regimens. The remaining participant who failed to achieve viral re-suppression reported poor adherence to a boosted PI regimen. Notably, all nine participants who had CVF (with available INSTI integrase phenotype data) retained phenotypic sensitivity to dolutegravir (see [Table 4](#) for details). Please note that the consequence of experiencing CVF due to mutations is to return to a three-drug oral antiretroviral regimen consisting of for instance second generation INIs, cf. the fold-change levels shown in [Table 3](#) and [Table 4](#) [9].

Importantly, half of all subjects with CVF (9 of 18) in the LA CAB+RPV arms of FLAIR, ATLAS, ATLAS-2M and LATTE-2 had an A1 HIV-1 subtype (see [Table 3](#) and [Table 4](#)). In Denmark, only about 7% of patients have an A (A1 or A2) HIV-1 subtype, while no patients with subtype A6 has been registered [21].

Table 3 Genotyping and phenotyping in subjects with CVF in FLAIR, ATLAS and LATTE-2

	Treatment group	HIV-1 subtype	Visit (week)	On-treatment RAMs (HIV-1 RNA)				Drug sensitivity (fold change) at			Baseline RAMs		
				SVF timepoint				SVF timepoint			NRTI	NNRTI	INSTI
				NRTI	NNRTI	PI	INSTI	NRTI	NNRTI	INSTI			
FLAIR [4]	LA CAB+RPV Q1M*	A1	≤ 48	-	K101E	-	G140R	-	RPV (2.63)	CAB (6.7) DTG (2.2)	-	none	none
		A1	≤ 48	-	E138/A /K/T	-	Q148R	-	RPV (7.1)	CAB (5.2) DTG (1.0)	-	none	none
		A1	≤ 48	-	E138E	-	Q148R	-	RPV (1.0)	CAB (9.4) DTG (1.1)	-	none	none
	Oral SOC	A1	≤ 48	-	V179V/I	-	None	-	RPV (0.5)	CAB (0.7) DTG (0.8)	-	none	none
		B	≤ 48	-	None	-	None	-	RPV (0.3)	CAB (0.9) DTG (0.8)	-	none	none
		B	≤ 48	-	none	-	none	-	RPV (0.4)	CAB (0.7) DTG (0.7)	-	none	none
	-	64	-	none	-	none	-	-	-	-	none	none	
ATLAS [6]	LA CAB+RPV Q1M	A/A1	8	none	E138A	none	none	none	RPV (2.4)	none	E138E/A	-	none
		AG	12	none	V108I E138K	N88N/S	none	none	DLV (15) EFV (4.2) ETR (5.8) NVP (16) RPV (3.7)	none	V108V/I E138K	-	none
		A1/A	20	none	E138E/K	none	N155H	none	DLV (30) EFV (3.3) ETR (5.2) NVP (11) RPV (6.5)	RAL (16) EVG (33) CAB (2.7)	none	-	none
	Oral SOC	A1	≤ 48	M184V	G190S	none	none	Assay failed for RT/PR	none	none	M184M/I	-	none
B		≤ 48	M184I	none	none	none	3TC (>97) FTC (>97)	none	none	none	-	none	
B		≤ 48	none	none	none	none	none	none	none	none	-	none	
B		≤ 48	none	M230M/I	none	none	none	none	none	none	none	-	none
LATTE-2 [10]	LA CAB+RPV Q2M		4	-	none	-	R269R/G	-	none	unchanged	-	none	none
			48	-	K103N E138G K238T	-	Q148R	-	Resistance to EFV NPV RPV	Resistance to RAL EVG CAB	-	none	none
	Oral SOC		8	none	none	none	none						

*One additional LA CAB+RPV Q1M participant had oral CAB plus RPV dosing interrupted due to a false-positive pregnancy test; upon reinitiation of oral therapy, suspected virological failure was confirmed. This participant withdrew before initiating LA therapy; no NNRTI or INSTI RAMs were detected at baseline or withdrawal.

Colour codes: White: CVF with no RAMs detected; Light green: treatment-emerging RAMs; Grey: RAMs present both at baseline and at SVF.

Abbreviations 3TC: lamivudine; BIC: bictegravir; CAB: cabotegravir; CVF: confirmed virological failure; DTG: dolutegravir; EVG: elvitegravir; EFV: efavirenz; ETR: etravirine; FTC: emtricitadine; INSTI: integrase strand transfer inhibitor; NNRTI: non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor; NRTI: nucleoside reverse transcriptase inhibitor; NVP: nevirapine; PI: protease inhibitor; RAL: raltegravir; RAM: resistance-associated mutations; RPV: rilpivirine; SOC: standard of care; SVF: suspected virological failure

Table 4 Genotyping and phenotyping in subjects with CVF in ATLAS-2M

Treatment group	HIV-1 subtype	Visit (week)	On-treatment RAMs (HIV-1 RNA) SVF timepoint		Drug sensitivity (fold change) at SVF timepoint		Baseline RAMs		
			NNRTI	INSTI	NNRTI	INSTI	NNRTI	INSTI	
LA CAB+RPV Q2M	C/ Complex	8	K103N	none	RPV (2.43) EFV (>97.30) ETR (1.55)	CAB (1.07) BIC (1) DTG (0.92) EVG (0.94) RAL (1.23)	V108V/I Y181Y/C H221H/Y	none	
	A1	24	Y188L P225H	Analysis failed	RPV (15) EFV (>115.41) ETR (4.17)	Not available	Y188L P225H	none	
	C	16	Y188L	N155N/H Q148Q/R	RPV (6.77) EFV (>110.96) ETR (3.52)	CAB (2.63) BIC (1.07) DTG (1.33) EVG (33) RAL (20)	Y188Y/F/H/L	G140G/R	
	A	24	K101E E138A	T97A N155H	RPV (2.64) EFV (2.88) ETR (2.85)	CAB (6.98) BIC (1.69) DTG (2.22) EVG (96) RAL (74)	E138E/A	T97T/A	
	B	24	E138A K103N	N155H	RPV (7.25) EFV (39) ETR (4.31)	CAB (1.8) BIC (1.17) DTG (1.36) EVG (25) RAL (11)	E138A K103N V108V/I	none	
	Complex/A 1	16	K101E	Q148R	RPV (4.72) EFV (6.35) ETR (4.35)	CAB (9.01) BIC (1.57) DTG (1.56) EVG (60) RAL (31)	none	none	
	A1	48	E138E/K	Q148Q/R N155N/H	RPV (4.25)	No CAB resistance data	none	none	
	B	16	none	none	RPV (1.43) EFV (1.17) ETR (1.35)	CAB (0.63) BIC (0.84) DTG (0.8) EVG (1.36) RAL (0.74)	none	none	
	LA CAB+RPV Q1M	B	16	none	N155H	RPV (>119.2) EFV (Z97.3) ETR (165)	CAB (1.77) BIC (1.46) DTG (1.4) EVG (16) RAL (4.76)	none	none
		B	32	K101E M230L	E138E/K Q148R	RPV (17) EFV (78) ETR (16)	CAB (4.56) BIC (1.06) DTG (1.02) EVG (>80) RAL (36)	none	none

Colour codes: White: CVF, but no RAMs detected; Light green: RAMs emerged during treatment; Grey: RAMs were also present at baseline.

Abbreviations see Table 3.

To further understand whether certain baseline factors are associated with an increased risk of CVF, a post-hoc analysis was conducted based on data pooled from FLAIR, ATLAS and ATLAS-2M. The analysis (see Table 5) showed that the presence of two or more of the following key baseline factors increased the risk of CVF [1, 2]:

- RPV RAMS,
- Body mass index (BMI) ≥ 30 kg/m²
- HIV-1 subtype A6/A1

Table 5 Outcomes by presence of key baseline factors

Baseline factors	CVF, n (%)	HIV-1 RNA <50 c/mL, n (%)
No baseline factors	3/732 (0.41)	694/732 (95)
Any one baseline factor	1/272 (0.37) ¹	261/272 (96)
Two or more baseline factors	9/35 (25.7) ²	25/35 (71)
Total	13/1039 (1.25)	980/1039 (94)
[95% CI]	[0.67; 2.13]	[92.74; 95.65]

¹ Positive predictive value <1%; Negative predictive value 98%; sensitivity 8%; specificity 74%.

² Positive predictive value 26%; Negative predictive value 99.6%; sensitivity 69%; specificity 97.5%

Abbreviations CI: confidence interval; c/mL: copies/mL; CVF: confirmed virological failure

The approved indication for Vocabria + Rekambys ensures that patients with known RPV RAMS cannot be offered this specific LA regimen. Further, to promote the clinical implementation of the post-hoc analysis results, the EPARs for Vocabria and Rekambys include the following text under ‘Special warnings and precautions of use’: *Before starting the regimen, it should be taken into account that multivariable analyses indicate that a combination of at least 2 of the following baseline factors may be associated with an increased risk of virological failure: archived rilpivirine resistance mutations, HIV-1 subtype A6/A1, or BMI ≥ 30 kg/m². In patients with an incomplete or uncertain treatment history without pre-treatment resistance analyses, caution is warranted in the presence of either BMI ≥ 30 kg/m² or HIV-1 A6/A1 subtype [1, 2].*

AEs and TRAEs – discontinuation due to AEs

The percentage of subjects with adverse events (AEs) that led to withdrawal from the study were as follows:

In FLAIR, 3.2% of participants in the LA CAB+RPV Q1M group and 1.4% in the oral SOC group withdrew from study due to AEs through week 48 [4]. The corresponding percentages for week 96 were 4.9 and 1.4, respectively [5].

In ATLAS, 4.2% of participants in the LA CAB+RPV Q1M group and 1.6% in the oral SOC group discontinued due to AEs through week 48 [6].

In ATLAS-2M, 48-week data showed that AEs caused 2.3% of participants receiving LA CAB+RPV Q2M and 2.5% of participants receiving LA CAB+RPV Q1M to withdraw from study [9].

In LATTE-2, 0.9% of patients receiving LA CAB+RPV Q2M had discontinued study due to AEs at week 48, while the percentage was 1.8 for the oral SOC group. At week 96, the corresponding percentages were 1.7 and 1.8 [10].

The observed differences were non-significant for all studies, except for FLAIR, week 96 [4-6, 9, 10].

AEs and TRAEs – non-injection site reaction TRAEs

The percentages of subjects with non-injection site reaction (non-ISR) treatment-related adverse events (TRAEs) were as follows in the individual studies:

In FLAIR, 27.9% of participants in the LA CAB+RPV Q1M group and 9.9% in the oral SOC group experienced non-ISR TRAEs through to week 48 [4]. The corresponding percentages for week 96 were 33.6 and 11.7, respectively [5].

In ATLAS, 28.6% of participants in the LA CAB+RPV Q1M group and 2.6% in the oral SOC group had non-ISR TRAEs through week 48 [6].

In ATLAS-2M, 48-week data reported that 20.9% of subjects receiving LA CAB+RPV Q2M and 23.9% of subjects receiving LA CAB+RPV Q1M had non-ISR TRAEs [22].

For LATTE-2, no data are available for the frequency of non-ISR TRAEs in the different treatment regimens [10].

The observed differences were statistically significant for FLAIR and ATLAS [4-6]. The observed differences reflect the fact that while the SOC treatment arm stays on the same regimen, the LA arm switches to a new regimen. Experience from former switch studies illustrates that introducing a new treatment to patients, who are both stable and suppressed, often results in the experience of new adverse events [18-20].

AEs and TRAEs – injection site reaction TRAEs, grade 3-4

The switch from an oral regimen to an LA injection regimen implies that certain TRAEs, namely injection site reactions (ISRs) are only relevant for the LA injection group. The percentage of subjects with ISR TRAEs, grade 3-4, were as follows in the individual studies:

In FLAIR, 3.9% of participants in the LA CAB+RPV Q1M group experienced ISR TRAEs, grade 3-4, through week 48 [4]. The corresponding percentage for week 96 was 4.6 [5].

In ATLAS, 3.2% of participants in the LA CAB+RPV Q1M group had ISR TRAEs, grade 3-4, through week 48 [6].

In ATLAS-2M, 48-week data reported that 2.1% of subjects receiving LA CAB+RPV Q2M and 3.8% of subjects receiving LA CAB+RPV Q1M experienced ISR TRAEs, grade 3, through week 48. No grade 4 ISR TRAEs were reported [9].

For LATTE-2, 7.0% of subjects receiving LA CAB+RPV Q2M had ISR TRAEs through week 96. Data are not available for week 48 [10].

The observed differences were statistically significant for FLAIR and ATLAS.

AEs and TRAEs – qualitative analysis

AEs by system organ class and frequency

A summary of AEs (in the EPAR denoted as adverse reactions) by system organ class and frequency are provided in Table 6 [1, 2].

Table 6 Summary of adverse reactions

System organ class	Frequency category ¹	Adverse reactions ² for LA CAB+RPV
Blood and lymphatic system disorders	Common	decreased white blood cell count ³ , decreased haemoglobin ³ , decreased platelet count ³
Immune system disorders	Uncommon	immune reactivation syndrome ³
Metabolism and nutrition disorders	Very common	increased total cholesterol (fasted) ³ , increased LDL cholesterol (fasted) ³
	Common	decreased appetite ³ , increased triglycerides (fasted) ³
Psychiatric disorders	Common	depression, anxiety, abnormal dreams, insomnia, sleep disorder ³ , depressed mood ³
Nervous system disorders	Very common	headache
	Common	dizziness
	Uncommon	somnolence, vasovagal reactions (in response to injections)
Gastrointestinal disorders	Very common	increased pancreatic amylase ³
	Common	nausea, vomiting, abdominal pain, flatulence, diarrhoea, abdominal discomfort ³ , dry mouth ³ , increased lipase ³
Hepatobiliary disorders	Uncommon	hepatotoxicity
Skin and subcutaneous tissue disorders	Common	rash
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Common	myalgia
General disorders and administrative site conditions	Very common	injection site reactions (pain and discomfort, nodule, induration), pyrexia
	Common	injection site reactions (swelling, erythema, pruritis, bruising, warmth, haematoma), fatigue, asthenia, malaise
	Uncommon	injection site reactions (cellulitis, abscess, anaesthesia, haemorrhage, discolouration)
Investigations	Common	weight increased
	Uncommon	transaminase increased, blood bilirubin increased

1. Frequencies are defined as very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$) and uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$).

2. The frequency of the identified adverse reactions is based on all reported occurrences of the events and are not limited to those considered at least possibly related by the investigator.

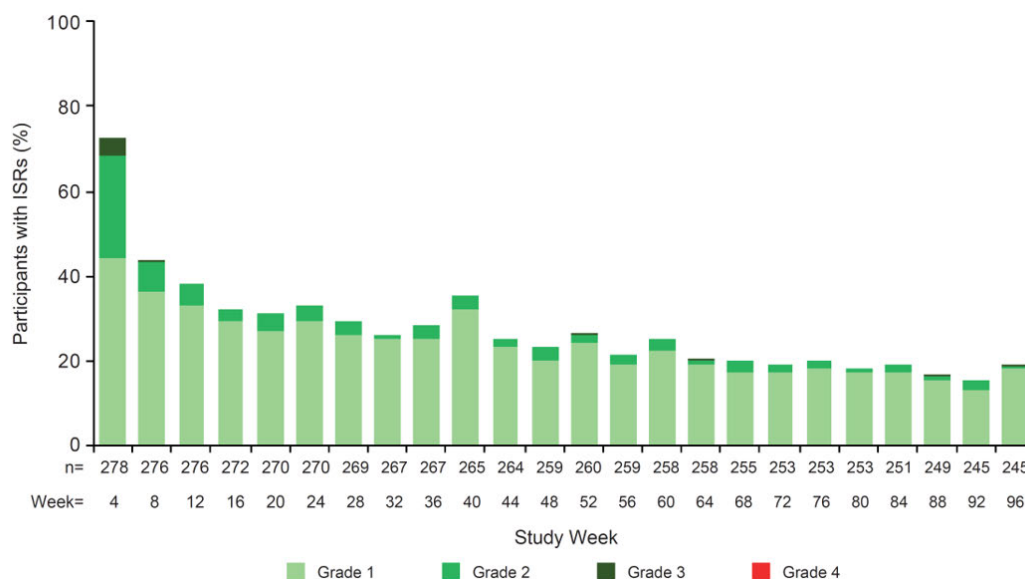
3. Additional adverse reactions seen with oral RPV in other studies.

Abbreviations CAB: cabotegravir; LA: long-acting; RPV: rilpivirine

Injection site reactions

ISRs were generally mild (grade 1 in 70%-75% of subjects) or moderate (grade 2 in 27%-36% of subjects). The most prevalent ISR was injection site pain. The median duration of ISR events was three days, and the percentage of subjects reporting ISRs decreased over time, as illustrated for FLAIR in Figure 1 [1, 2].

Figure 1 **ISR by study week**



ISRs by study week as reported in FLAIR through week 96 [5]. The same pattern could be observed in ATLAS [6]. **Abbreviations** ISR: injection site reactions

Most frequent TRAEs

The most frequently reported TRAEs from monthly dosing studies (ATLAS and FLAIR) were ISRs (up to 84%), headache (up to 12%) and pyrexia (feeling hot and/or body temperature increased) (10%). The most frequently reported TRAEs from ATLAS-2M with dosing every 2 months were ISRs (76%), headache (7%) and pyrexia (7%) [1, 2].

TRAEs leading to discontinuation

Discontinuation due to TRAEs could in most cases be ascribed to injection site pain or hepatitis [4-6]. Still, the number of participants who discontinued due to injection site reactions was very low, namely approximately 1% in each of the studies FLAIR, ATLAS and ATLAS-2M [4, 6, 9].

Serious adverse events

In FLAIR, serious AEs were reported in 6% of participants in the LA CAB+RPV Q1M group versus 4% in the oral SOC group. The most common serious AE in the LA group was hepatitis A, which was reported in three participants. All other serious AEs were reported in one participant each. It was not reported, how many of the serious AEs were considered to be treatment related [4].

In ATLAS, serious AEs were reported in 2% of participants in the LA CAB+RPV Q1M group versus 1% in the oral SOC group. All serious AEs in the LA arm were reported in one subject each. The same was the case in the SOC arm, except for colitis which was reported in two subjects. None of the serious AEs in the LA arm was considered to be drug-related, while one (suicidal ideation) in the oral SOC arm was [6].

In ATLAS-2M, serious AEs were reported in 5% of participants in the LA CAB+RPV Q2M group versus 4% in the LA CAB+RPV Q1M group. Of these, less than 1% in each group were considered to be drug related [9].

Increased weight

Pooled analysis of FLAIR and ATLAS, week 48, showed that subjects receiving LA CAB+RPV Q1M gained a median of 1.5 kg in weight, while subjects who continued their current oral SOC regimen gained a median of 1.0 kg. In ATLAS-2M the median weight gain was 1.0 kg at week 48, both in the Q1M group and in the Q2M group [1, 2].

Changes in laboratory chemistries

Small, non-progressive increases in total bilirubin (without clinical jaundice) were observed with treatment with CAB+RPV. These changes are not considered clinically relevant as they likely reflect competition between CAB and unconjugated bilirubin for a common clearance pathway (UGT1A1) [1, 2].

Elevated transaminases (alanine aminotransferase (ALT)/aspartate transaminase (AST)) were observed in subjects receiving CAB+RPV during clinical studies. These elevations were primarily attributed to acute viral hepatitis. A few subjects on oral therapy had transaminase elevations attributed to suspected drug-related hepatotoxicity; these changes were reversible upon discontinuation of treatment [1, 2].

Elevated lipases were observed during clinical studies with CAB+RPV; grade 3 and 4 lipase increases occurred at a higher incidence with LA CAB+RPV compared with oral regimens. These elevations were generally asymptomatic and did not lead to CAB+RPV discontinuation. One case of fatal pancreatitis with grade 4 lipase and confounding factors (including history of pancreatitis) was reported in ATLAS-2M, for which causality to the injection regimen could not be ruled out [1, 2].

Quality of life

Quality of life was addressed with the use of different patient-reported outcome instruments and included measurement of treatment satisfaction (HIV Treatment Satisfaction Questionnaire (HIVTSQ)) and health status (SF-12). Unfortunately, the instrument SF-36 was not applied in any of the studies [8, 9, 11].

HIVTSQ

The treatment satisfaction instrument HIVTSQ is a 12-item tool designed to assess change in within-participant treatment satisfaction over time and to compare participants' views of their current therapy with those of oral treatment regimens used during the induction phase. The 12 item labels are: current treatment, control, side effects, demands, convenience, flexibility, understanding, lifestyle, recommend to others, continue, ease/difficulty of treatment and pain/discomfort. Higher values mean greater satisfaction. [8, 11]

Two versions exist of the HIVTSQ. The status version HIVTSQ (HIVTSQs, range 0 (very dissatisfied) to 66 (very satisfied)) was the first to be developed, whereas the change version (HIVTSQc, range: -33 (much less satisfied now) to 33 (much more satisfied now)) was developed to mitigate the ceiling effects common in treatment satisfaction measures (i.e., the inability to show substantial improvement at follow-up when participants have scored maximum or near maximum at baseline). [23]

Both versions were used for the FLAIR, ATLAS, ATLAS-2M and LATTE-2 studies, though at different timepoints. [8, 9, 11]

In FLAIR at week 48, the HIVTSQc total score for satisfaction with current treatment as compared with induction treatment was higher in the LA CAB+RPV Q1M group (29.60 [95% CI 28.6 to 30.6]) than in the oral SOC group (25.50 [95% CI 24.6 to 26.4]). The adjusted mean difference was 4.1 points [95% CI 2.8 to 5.5], $p < 0.001$ [4].

In FLAIR at week 96, the adjusted mean change from baseline in HIVTSQs total score was higher in the LA regimen group (1.8 [95% CI 0.9 to 2.6]) than in the oral regimen group (-0.5 [95% CI 1.4 to 0.4]). The adjusted mean difference was 2.3 points [95% CI 1.1 to 3.5], $p < 0.001$ [5].

In ATLAS at week 44 (data were not available for week 48), the adjusted mean change from baseline in HIVTSQs total score was higher in the LA regimen group (6.12 [95% CI 5.21 to 7.03]) than in the oral SOC group (0.44 [95% CI -0.48 to 1.37]). The adjusted mean difference was 5.68 points [95% CI 4.37 to 6.98], $p < 0.001$ [6].

In ATLAS-2M at week 48, the HIVTSQc total score for satisfaction with current treatment as compared with induction treatment was higher in the LA CAB+RPV Q2M group (28.9 [95% CI 28.0 to 29.7]) than in the Q1M group (27.3 [95% CI 26.5 to 28.2]). The adjusted mean difference was 1.5 points [95% CI 0.3 to 2.7], $p = 0.0143$ [22].

In LATTE-2 HIVTSQs was reported as median [1. and 3. quartiles] and numbers were not adjusted for baseline levels. At week 96, the median HIVTSQs score was higher in the LA CAB+RPV Q2M group (65 [60.5 and 66]) than in the oral SOC group (60 [56 to 64]). The difference was significant in favour of LA CAB+RPV Q2M ($p < 0.001$). Baseline levels were almost completely identical in the two groups [11].

SF-12

General health was assessed in ATLAS and FLAIR at maintenance baseline and week 48 using the generic validated 12-Item Short Form Health Survey (SF-12) questionnaire [8]. The use of the SF-12 has not been reported for ATLAS-2M and LATTE-2.

The SF-12 includes the same eight domains as the older SF-36 questionnaire [24], but has fewer questions, making it more practical for larger and more complex populations [25]. The physical component score (PCS) and mental component score (MCS) of the SF-12 are norm-based and range from 0 to 100. Higher scores indicate better health [8].

In FLAIR, patients receiving LA therapy had a mean adjusted treatment difference from maintenance baseline of 1.10 [95% CI -0.25 to 2.45], $p = 0.109$ in the MCS domain and -0.17 [95% CI -0.99 to 0.66], $p = 0.689$ in the PCS domain at week 48 [8].

ATLAS patients receiving the LA treatment regimen had a mean adjusted treatment difference from maintenance baseline of 0.64 [95% CI, -0.64 to 1.91], $p = 0.327$ in the MCS domain and 0.70 [95% CI, -0.11 to 1.51], $p = 0.092$ in the PCS domain at week 48 [8].

Data are not provided for the oral SOC groups. However, no LA regimen versus oral SOC regimen difference was observed in either ATLAS or FLAIR for the SF-12 MCS or PCS at maintenance baseline or later [8].

5.1.3 Comparative analyses

To enable a comparison between LA CAB+RPV Q2M and oral SOC regimens consisting of two NRTIs combined with a third agent, indirect comparative analyses using data from FLAIR and ATLAS-2M were conducted. The reason for using these data were:

1. to prioritise phase 3 data
2. to avoid using data from ATLAS and ATLAS-2M in the same indirect comparative analysis model, as the studies had overlapping populations (many of the subjects from ATLAS continued to ATLAS-2M)

The indirect comparisons were conducted at week 48, since only week 48 data were available for ATLAS-2M. The results of these indirect comparisons will be presented below and are provided in [appendix 7.4, Table 20](#). In addition, we recommend that week 48 results from the ATLAS study are used as supportive data, keeping in mind that the intervention is LA CAB+RPV Q1M (and not Q2M). ATLAS results are provided in [appendix 7.3, Table 17](#)

For week 96, data from LATTE-2 are used. Being a phase 2 study, LATTE-2 is limited in size. However, it benefits from enabling a head-to-head comparison, in that the study includes both an arm of oral treatment and an arm of LA CAB+RPV Q2M. The head-to-head results of LATTE-2 will be presented below and are provided in [appendix 7.4, Table 20](#). In addition, we recommend using FLAIR week 96 results as supportive data, again keeping in mind that the intervention is LA CAB+RPV Q1M. FLAIR results are provided in [appendix 7.3, Table 16](#).

Details of the statistical methods used are provided in [appendix 7.2](#)

Suggestions of categorizations of clinical value, as based on the minimal clinically relevant differences (MCRDs) provided in the DMC protocol [3] and the DMC guideline, Tables 1-3, and related text [26], are provided in [Table 7](#).

Viral suppression

Treatment with LA CAB+RPV Q2M was not significantly different from an oral SOC regimen in terms of viral suppression at week 48. The relative risk (RR) was 1.012 ([95% CI 0.959 to 1.067], $p=0.665$) and the absolute difference was 1.107% [95% CI -3.897 to 6.111] in favour of LA CAB+RPV Q2M.

At week 96, data from LATTE-2 shows that LA CAB+RPV Q2M had a borderline significantly higher viral suppression as compared to an oral treatment regimen. RR was 1.119 ([95% CI 0.989 to 1.266], $p=0.0749$) and the absolute difference was 9.98% [95% CI -0.34 to 21.15] in favour of LA CAB+RPV Q2M.

LA CAB+RPV Q2M can be categorized as having no added clinical value in terms of viral suppression at week 48 and week 96. See [Table 7](#) for details.

Confirmed virological failure

Treatment with LA CAB+RPV Q2M was not statistically significantly different from an oral SOC regimen in terms of CVF at week 48. RR was 4.008 ([95% CI 0.436 to 36.830], $p=0.220$) and the absolute difference was 1.150% [95% CI -0.908 to 3.209] in favour of oral treatment.

It should be noted that the observed differences in CVF, though not statistically significant, can largely be explained by subjects in the Q2M group of the ATLAS-2M study, who turned out to have RAMs already at baseline [9]. This is further discussed below.

At week 96, data from LATTE-2 showed that LA CAB+RPV Q2M was not statistically significantly different in terms of CVF as compared to the oral treatment regimen. RR was 0.974 ([95% CI 0.090 to 10.514], $p=0.9826$) and the absolute difference was -0.05% [95% CI -6.38 to 4.62] in favour of LA CAB+RPV Q2M.

Notably, unpublished data with longer follow-up show across studies, that no new cases of CVF were found after week 48 in subjects treated with LA CAB+RPV.

LA CAB+RPV Q2M can be categorized as having no added clinical value in terms of CVF at week 48 and week 96. See [Table 7](#) for details.

Resistance

Treatment with LA CAB+RPV Q2M was not statistically significantly different from an oral SOC three-drug regimen in terms of resistance at week 48. RR was 10.520 ([95% CI 0.674 to 164.177], $p=0.093$) and the absolute difference was 1.665% [95% CI -0.111 to 3.442] in favour of oral treatment.

Importantly, the observed differences in resistance, though not statistically significant, can be explained by a high number of subjects in the Q2M group of the ATLAS-2M study, who turned out to have relevant mutations already at baseline. Most of these were infected with a HIV-1 subtype (A1) that rendered them susceptible to RAMs. The A1 subtype has limited relevance to patients living with HIV in Denmark [21]. A sub-analysis excluding subjects with CVF and mutations at baseline resulted in a RR of 3.006 ([95% CI 0.152 to 59.586], $p=0.470$) and an absolute difference of 0.707% [95% CI -0.862 to 2.277] in favour of oral treatment.

At week 96, the data from LATTE-2 showed that treatment with LA CAB+RPV Q2M was not statistically significantly different from oral treatment. The RR was 1.487 ([95% CI 0.158 to 13.986], $p=0.7285$) and the absolute difference was 0.84% [95% CI -5.55 to 5.61] in favour of oral treatment.

LA CAB+RPV Q2M can be categorized as having no added clinical value in terms of resistance at week 48 and week 96. See [Table 7](#) for details.

Discontinuations due to AEs

Treatment with LA CAB+RPV Q2M was not statistically significantly different from an oral SOC regimen in terms of AEs leading to discontinuation through week 48. The RR was 2.081 ([95% CI 0.513 to 8.441], $p=0.305$) and the absolute difference was 1.580% [95% CI -1.503 to 4.663] in favour of oral treatment.

At week 96, data from LATTE-2 showed that LA CAB+RPV Q2M was not statistically significantly different in terms of discontinuations due to AEs as compared to the oral SOC regimen. The RR was 0.974 ([95% CI 0.090 to 10.514], $p=0.9826$) and the absolute difference was -0.05% [95% CI -6.38 to 4.62] in favour of LA CAB+RPV Q2M.

LA CAB+RPV Q2M can be categorized as having no added clinical value in terms of discontinuations due to AEs at week 48 and week 96. See [Table 7](#) for details.

Non-ISR TRAEs

Treatment with LA CAB+RPV Q2M resulted in a significantly higher proportion of non-ISR TRAEs at week 48 as compared to oral SOC. The RR was 2.465 ([95% CI 1.559 to 3.898], $p < 0.0001$) and the absolute difference was 15.002% [95% CI 6.944 to 23.060] in favour of oral treatment.

Unfortunately, no data are available for this endpoint at week 96.

LA CAB+RPV Q2M can be categorized as having negative clinical value in terms of non-ISR TRAEs at week 48. See [Table 7](#) for details.

A statistically significant difference was expected for this outcome, as switching treatment and administration form often involve new TRAEs, while staying on the same regimen does not [18-20]. However, data suggests that the subpopulation of patients for whom a switch is relevant might accept manageable TRAEs, as these are still preferable as compared to their former oral SOC regimen. In FLAIR, an exploratory analysis of a single-item question regarding therapy preference at week 48 indicated that 91% of participants (257 of 283) who received LA therapy in the ITT-E population and 99% of participants (257 of 259) who responded to the survey preferred the LA regimen over the previous oral therapy. [4] Likewise, in ATLAS, 86% of participants (266 of 308) who received the LA regimen in the ITT-E population and 97% of participants (266 of 273) who responded to the questionnaire preferred the LA regimen over the previous oral therapy. [6]

Importantly, most non-ISR TRAEs were grade 1 or 2. Thus, both in FLAIR and in ATLAS, <5% of non-ISR TRAEs in the LA CAB+RPV Q1M group were grade 3 or more [4, 6].

ISR TRAEs, grade 3-4

Treatment with LA CAB+RPV Q2M did not result in a significantly higher proportion of ISR TRAEs, grade 3-4, at week 48 as compared to oral treatment, despite there being no ISRs with oral treatment. The RR was 6.613 ([95% CI 0.763 to 57.281], $p = 0.086$) and the absolute difference was 2.143% [95% CI -1.040 to 5.325] in favour of oral treatment.

At week 96, treatment with LA CAB+RPV Q2M did not result in a significantly higher proportion of ISR TRAEs, grade 3-4, as compared to oral treatment. The RR was 4.462 ([95% CI 0.579 to 34.376], $p = 0.1511$) and the absolute difference was 5.97% [95% CI -1.67 to 11.81] in favour of oral treatment.

LA CAB+RPV Q2M can be categorized as having no added clinical value in terms of ISR TRAEs, grade 3-4, at week 48 and week 96. See [Table 7](#) for details.

Thus, even though a new administration form is introduced in the form of long-acting injections, this does not by any means compromise the safety of the treatment.

HIVTSQ

At week 48, treatment with LA CAB+RPV Q2M resulted in a significantly better quality of life, as measured by HIVTSQc, as compared to oral treatment. The absolute difference was 5.600 [95% CI 3.794 to 7.406], $p < 0.0001$, in favour of LA CAB+RPV Q2M.

It has not been possible to find documentation of an MCRD for HIVTSQ in the literature. For HIVTSQc (the measurement used for the indirect analysis), the total score ranges from -33 (much less satisfied now) to 33 (much more satisfied now). On this scale, a difference of 3.3 points equals a difference of 5%. It can be argued that any difference measured by use of a patient-reported outcome tool is a difference experienced by the patient, and therefore a relevant difference, when it comes to quality of life. Still, to account for inaccuracy and a tendency of forgetting over time, a MCRD of 3.3 points (5%) is suggested for HIVTSQc.

Provided an MCRD of 3.3 points (5%) is used, LA CAB+RPV Q2M can be categorized as having added clinical value in terms of HIVTSQc at week 48. See Table 7 for details.

Table 7 Suggested categorizations of clinical value

Endpoint	Week	Based on relative difference	Based on absolute difference	MCRD ¹	Suggested category
Viral suppression	48	No added clinical value	No added clinical value ²	3%	No added clinical value
	96	No added clinical value	No added clinical value		
CVF	48	No added clinical value ³	No added clinical value ²	2%	No added clinical value
	96	No added clinical value ³	No added clinical value ²		
Resistance	48	No added clinical value ³	No added clinical value ²	2%	No added clinical value
	96	No added clinical value ³	No added clinical value ²		
Discontinuations due to AEs	48	No added clinical value ³	No added clinical value	5%	No added clinical value
	96	No added clinical value ³	No added clinical value		
Non-ISR TRAEs	48	Negative clinical value	Negative clinical value ²	10%	Negative clinical value
	96	Data not available	Data not available		
ISR TRAEs, grade 3-4	48	No added clinical value ³	No added clinical value ²	5%	No added clinical value
	96	No added clinical value ³	No added clinical value ²	10%	
HIVTSQc	48	NA	Added clinical value	5%	Added clinical value

1. As provided in the DMC protocol, Table 1 [3]

2. Based on the point estimate due to wide 95% CIs (see DMC guideline, Table 3 for details [26])

3. Uncertain category due to wide 95% CIs. Upper limit > 1.11 and lower limit ≤ 1.00 . (see DMC guideline, Tables 1-2 for details [26])

Abbreviations AEs: adverse events; CVF: confirmed virological failure; HIVTSQc: HIV Treatment Satisfaction Questionnaire – change version; ISR: injection site reaction; MCRD: minimal clinically relevant difference; non-ISRs: non-injection site reactions; TRAEs: treatment-related adverse events

6. Other considerations

6.1 Drug-drug interactions involving rilpivirine

RPV injection, in combination with CAB injection, is intended for use as a complete regimen for the treatment of HIV-1 infection and should not be administered on its own with other antiretroviral medicinal products for the treatment of HIV-1. Therefore, information regarding drug-drug interactions with other antiretroviral medicinal products is not provided. From a drug interaction perspective, there are no limitations on the use of other antiretroviral medicinal products after discontinuing RPV injections [2].

Medicinal products that affect RPV exposure

RPV is primarily metabolised by cytochrome P450 (CYP)3A. Medicinal products that induce or inhibit CYP3A may thus affect the clearance of RPV. Co-administration of RPV and medicinal products that induce CYP3A has been observed to decrease the plasma concentrations of RPV, which could reduce the therapeutic effect of RPV, while co-administration of RPV and medicinal products that inhibit CYP3A has been observed to increase the plasma concentrations of RPV [2].

Medicinal products that are affected by the use of RPV, both oral and parenteral administration

RPV is not a strong inducer or inhibitor of CYP3A and is not likely to have a clinically relevant effect on the exposure of medicinal products metabolised by CYP enzymes [2].

RPV inhibits P-glycoprotein in vitro (IC₅₀ is 9.2 µM). In a clinical study, oral RPV (25 mg once daily) did not significantly affect the pharmacokinetics of digoxin [2].

RPV is an in vitro inhibitor of the transporter MATE-2K with an IC₅₀ of <2.7 nM. The clinical implications of this finding are currently unknown [2].

A full list of established and theoretical interactions can be found in Table 5 in the Rekambys EPAR [2] and in Table 1 in the Edurant EPAR [27] and are based on the studies conducted with oral RPV or are potential drug interactions that may occur.

The clinically most important potential interactions for RPV are the following [2]:

- The anticonvulsants such as Carbamazepine, Oxcarbazepine, Phenobarbital, and Phenytoin, which may result in a loss of therapeutic effect of RPV.
- The antimycobacterials Rifampicin, Rifapentine and Rifabutin must not be used in combination with RPV - specific dosing recommendations have not been established. Co-administration is likely to result in loss of therapeutic effect of RPV.
- Clarithromycin and Erythromycin must not be used in combination with RPV. The interaction has not been studied, however, increased exposure of RPV is expected, leading to increased risk of prolonged QTc. Alternatives such as Azithromycin should be considered where possible.
- Dexamethasone, systemic, except for single dose use, must not be used. The interaction has not been studied, however, dose dependent decreases in RPV plasma concentrations are expected leading to potential loss of the therapeutic effect of RPV. Alternatives should be considered, particularly for long-term use.
- Methadone 60-100 mg once daily, individualised dose – based on historic controls methadone concentrations and area under the curve have shown to potentially be substantially lower with co-administration. No dose

adjustments are required when initiating co-administration of methadone with RPV. However, clinical monitoring is recommended as methadone maintenance therapy may need to be adjusted in some patients.

- St John's wort (*Hypericum perforatum*) - RPV must not be used in combination with products containing St John's wort as co-administration may result in loss of therapeutic effect of RPV.

QT prolonging medicinal products

Oral RPV at the recommended dose of 25 mg once daily is not associated with a clinically relevant effect on QTc. RPV plasma concentrations after RPV injections at the recommended dose of 900 mg Q2M are comparable to those achieved with oral RPV at a dose of 25 mg once daily. In a study of healthy subjects, supratherapeutic doses of oral RPV (75 mg once daily and 300 mg once daily) have been shown to prolong the QTc interval of the electrocardiogram. RPV should be used with caution when co-administered with a medicinal product with a known risk of Torsade de Pointes [2].

Oral RPV – additional considerations apart from the above-mentioned interactions

Co-administration of RPV with medicinal products that increase gastric pH may result in decreased plasma concentrations of RPV which could potentially reduce the therapeutic effect of RPV. RPV must not be used in combination with proton pump inhibitors as co-administration is likely to result in loss of therapeutic effect of RPV. The combination of RPV and H2-receptor antagonists should be used with particular caution. Only H2-receptor antagonists that can be dosed once daily should be used. A strict dosing schedule, with intake of H2-receptor antagonists at least 12 hours before or at least 4 hours after RPV should be used. The combination of RPV and antacids should be used with caution. Antacids should only be administered either at least 2 hours before or at least 4 hours after RPV [27].

Throughout co-administration of oral RPV with rifabutin, the RPV dose should be increased from 25 mg once daily to 50 mg once daily. When rifabutin co-administration is stopped, the RPV dose should be decreased to 25 mg once daily [27].

Anticoagulants - The combination of RPV and dabigatran etexilate should be used with caution as risk of increases in dabigatran plasma concentrations cannot be excluded, due to potential inhibition of P-glycoprotein mediated transport [27].

6.2 The handling of injection discontinuation, temporary or permanent, and poor adherence

Before any antiretroviral treatment initiation, treatment modification, or change, it is important to evaluate the patient with regards to the willingness and ability to adhere to the treatment.

The recommendation for this LA regimen is that prior to starting LA CAB+RPV, the healthcare professional should carefully select patients who agree to the required injection schedule and counsel patients about the importance of adherence to scheduled dosing visits to help maintain viral suppression and reduce the risk of viral rebound and potential development of resistance associated with missed doses. [2]

Both components have a very long pK trail, where measurable concentrations can last for more than 12 months for CAB and residual concentrations of RPV may remain in the systemic circulation of patients for prolonged periods (up to 4 years in some patients). [2] It is worth noting that due to the nature of the intramuscular injection depot, it is not possible to increase the overall clearance of the two components. This should be considered upon discontinuation of

CAB + RPV, as there is an increased risk of resistance in a discontinuation situation where viral suppression is not sufficient.

To minimise the risk of developing viral resistance and thus compromise future treatment options, it is essential to adopt an alternative, fully suppressive antiretroviral regimen no later than two months after the final injection of LA CAB + RPV, when dosed Q2M. [2]

When the injection schedule for some reason is not adhered to, or additional flexibility is needed, the following is recommended [2]:

Missed doses

Patients who miss a scheduled injection visit should be clinically reassessed to ensure resumption of therapy remains appropriate. Missing a scheduled injection visit can either be planned or unplanned.

Planned

If a patient plans to miss a scheduled injection visit by more than 7 days, oral therapy (one 30 mg CAB tablet and one 25 mg RPV tablet, once daily) may be used to replace one Q2M injection visit. For oral therapy durations greater than two months, an alternative oral regimen is recommended.

The first dose of oral therapy should be taken approximately two months (+/- 7 days) after the last injection doses of CAB and RPV. Injection dosing should be resumed on the day oral dosing completes, as recommended in [Table 8](#).

Table 8 LA CAB+RPV injection dosing recommendations after missed injections or oral therapy

Missed Injection Visit	Time since last injection	Recommendation (all injections are 3 mL)
Injection 2 (month 3)	≤2 months	Resume with CAB 600 mg + RPV 900 mg injections as soon as possible and continue with every 2 months injection schedule.
	>2 months	Re-initiate the patient on CAB 600 mg + RPV 900 mg, followed by second CAB 600 mg + RPV 900 mg initiation injections one month later. Then follow the every 2 months injection schedule.
Injection 3 or later (month 5 onwards)	≤3 months	Resume with CAB 600 mg + RPV 900 mg injections as soon as possible and continue with 2 months injection schedule.
	>3 months	Re-initiate the patient on the CAB 600 mg + RPV 900 mg dose, followed by a second CAB 600 mg + RPV 900 mg initiation injection one month later. Then follow the every 2 months injection schedule.

Unplanned

For unplanned missed injections, the patient needs to be contacted as soon as possible in order to assess whether he/she will be able to meet an injection visit within the +/- 7 day dosing window, or needs to be put on alternative fully active oral therapy. Patients need to be informed about the importance of contacting their doctor, if they can see that a scheduled injection will be missed. Likewise, medical secretaries need to be trained in the importance of the patients' adherence to scheduled dosing visits.

If virologic failure is suspected, an alternative regimen should be adopted as soon as possible. [2]

6.3 Change in use of resources

Storage and durability

The oral lead-in component, Vocabria oral, has a shelf-life of two years. The other oral lead-in component, Edurant, has a shelf life of three years. For the LA injection components, see Table 9. When evaluating alternative injection delivery models, it is particularly important to consider the need for keeping the Rekambys component refrigerated.

Table 9 Storage and durability of Vocabria + Rekambys suspensions

Component	Vial, unopened (refrigerated, 2-8 °C)	Vial, unopened (room temperature, <25 °C)	Suspension drawn into syringe (<25 °C)
Vocabria (cabotegravir)	Discard after 2 years (refrigeration optional)	Discard after 2 years	Use immediately Discard after 2 hours
Rekambys (rilpivirine)	Discard after 2 years	Discard after 6 hours. Can be placed back in refrigeration (2-8 °C) if necessary ¹	Use immediately Discard after 2 hours

¹ Rekambys must be stored at 2-8 °C. When taken out to room temperature before administration, the durability of the unopened vial is 6 hours. If necessary, the unopened vial may be placed back into refrigeration (e.g., in case of patient no-show), but the total time outside refrigeration cannot exceed 6 hours. This means, that an unopened vial stored 2 hours at room temperature (<25 °C), will need to be discarded after 4 hours if taken out of refrigeration a second time. Neither Vocabria nor Rekambys may be frozen.

Treatment schedule and injection appointments

Currently, all patients living with HIV on antiretroviral therapy are receiving daily oral treatment with counselling, follow-up, and collection of medicine in one of nine infectious disease clinics around Denmark. When virally suppressed, most patients will visit the clinic for consultations once or twice a year. Because Vocabria + Rekambys, after initiation, require injections by a healthcare professional (HCP) every other month, switching to LA therapy will add additional injection visits, given the current model for HIV care (Table 10).

Table 10 The initiation phase and maintenance phase of Vocabria + Rekambys

Phase	Initiation		Maintenance											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Injections ¹		X	X		X		X		X		X		X	
Oral lead-in ²	X													

Maintenance injection administrations may potentially be given at home or off-site (see below)

¹ Vocabria (CAB 600 mg) + Rekambys (RPV 900 mg) administered at separate gluteal injection sites on the same day. Injections may be given +/- 7 days from the target injection date ("flexible injection window").

² Vocabria Oral (CAB 30 mg) + Edurant (RPV 25 mg) taken daily with a meal for at least 28 days, to assess tolerability of the active substances.

Alternative injection delivery models

Disclaimers and general considerations

A discussion of alternative models for administering Vocabria + Rekambys injections was requested in the DMC protocol [3]. In this section, some alternative injection delivery models will be evaluated from a practical and logistical point of view, based on discussions with specialists within HIV therapy in Denmark. GSK can neither endorse nor disapprove any of these models. All may be subject to regulatory and legal considerations.

The suggestions have been informally discussed with key clinicians treating HIV patients in Denmark during Advisory Board meetings. Feasibility of models may differ across clinics and regions. The timing for when the patient may transfer to an alternative injection administration model will likely differ between patients. It is important to stress, that these are high-level suggestions and only consider the actual administration of (some of) the injections of the regimen.

Treatment of HIV patients is governed by the Danish Health Authority's guidelines (*Specialeplan*) [28]. Currently, nine infectious disease clinics across Denmark may undertake responsibility of HIV treatment. It has not been evaluated whether any of the proposed alternative injection delivery models will require a change in these guidelines.

All the potential alternative models for injection delivery assume full responsibility of the patients to remain with the prescribing infectious disease specialist (including evaluations, consultations, blood work, counselling etc.). This requires a system of communication between the administering HCP and the responsible physician to be set up.

Both Vocabria and Rekambys have a prescription restriction ("BEGR") and can only be prescribed by physicians experienced in the management of HIV and dispensed from a hospital pharmacy. Hence, all alternative delivery models imply transportation of Vocabria + Rekambys from the department/hospital pharmacy to the location of injection. During transportation, it must be assured that Rekambys is stored at 2-8 °C, alternatively it can be kept at room temperature for up to a maximum of 6 hours in total during the product's life (see [Table 9](#)).

The injections must be administered by an HCP experienced with intramuscular injections. At the alternative location of injection, the patient should be able to comfortably receive the injections, either lying down or while sitting. In addition, it is advised that the patient is observed for 15 minutes after the injections.

Some patients may experience some difficulty showing up for injections every second month (e.g., taking time off work), if the injections are only offered during regular office hours. It may be advisable to take this into account, and to consider evening options are available for such patients, regardless of delivery model(s) used.

In all cases, education of the implicated HCP(s) and the patient is important. Knowledge of the correct injection schedule ([Table 10](#)), the flexible injection window, and the importance of strict adherence to the regimen is critical to avoid resistance and/or viral failure. It must be assured that any missed appointments are addressed.

Default model: Injections in the infectious disease outpatient clinic

This is the default model for injection delivery. Most patients switching to Vocabria + Rekambys will need to visit the clinic more frequently when switching from oral therapy to receive the injections every second month. The capacity for handling the increased flow of patients may differ across clinics.

Alternative model 1: Injections at home by travelling nurse

A nurse from the outpatient clinic travels to the patient, carrying Vocabria + Rekambys, and administer the injections in the patient's home, or alternative suitable location. If the nurse needs to travel for more than six hours (e.g., visiting several patients during a day) a cooling box capable of maintaining a temperature of 2-8 °C will be required ([Table 9](#)).

Alternative model 2: Injections at general practitioner

The patient will schedule and receive the injections by their general practitioner (*praktiserende læge*) or associated nurse. Due to the prescription restriction (BEGR), Vocabria + Rekambys will need to be dispensed and transported

from the hospital pharmacy to the general practitioner, considering the cold chain for Rekambys. Also, a system for communication must be set up between the treating infectious disease specialist and the general practitioner, as the former will maintain responsibility for the patient.

Alternative model 3: Injection at a satellite clinic

In this model, staff from the treating infectious disease clinic will, for a dedicated time slot, relocate to a satellite.

This model is in use today in The Capital Region when dispensing Pre-Exposure Prophylaxis using the “Checkpoint”-clinics. The staff bring the required doses of Vocabria + Rekambys with them to the satellite, considering the refrigeration need for Rekambys.

Alternative model 4: Injections at home by home care (hjemmeplejen)

For patients who already receive care by a home nurse, the administration of Vocabria + Rekambys is carried out by this nurse. The transportation of medicine from the hospital pharmacy to the home will need to be organized, considering the cold chain for Rekambys. It will also require some system of communication between the home care and the infectious disease clinic.

An overview of the models is provided in [Table 11](#). Please note that Alternative models 2-4 have not been quantitatively evaluated in the economic analysis. Many practical considerations are uncertain, particularly due to the restrictions regarding prescribing and dispensing of Vocabria + Rekambys.

Table 11 Proposed alternative injection delivery models

Administration site	Infectious disease staff	Estimated time used by HCP ¹	Possible flow of medicine ²	Considerations
Default model: Outpatient clinic	Yes	15 min	GSK → Hospital pharmacy → Outpatient clinic → Injection	<ul style="list-style-type: none"> Flow of patients Capacity
Alternative 1: Home (travelling nurse)	Yes	30 min + travel time	GSK → Hospital pharmacy → Transportation → Outpatient clinic → Injection	<ul style="list-style-type: none"> Refrigeration during transportation Patient disclosure
Alternative 2: General practitioner	No	15 min	GSK → Hospital pharmacy → Transportation → Short-term storage → Injection	<ul style="list-style-type: none"> Transportation of medicine to clinic, refrigeration Appropriate training of HCP Communications between clinics
Alternative 3: Satellite clinic	Yes	15 min	GSK → Hospital pharmacy → Transportation → Short-term storage → Injection	<ul style="list-style-type: none"> Transportation of medicine, refrigeration
Alternative 4: Home (hjemmepleje)	No	15 min	GSK → Hospital pharmacy → Transportation → Short-term storage → injection	<ul style="list-style-type: none"> Appropriate training of HCP Refrigeration. Communications between nurse and clinic Patient disclosure

¹ Two injections per appointment

² Cold chain requirements for Rekambys component

Abbreviations HCP: healthcare professional, GSK: GSK Danmark A/S

7. Appendices

7.1 Main characteristics of included studies

Table 12

Main study characteristics for FLAIR	
Trial name	FLAIR (First Long-Acting Injectable Regimen)
NCT number	NCT02938520
Objective	To assess whether switching to monthly injections of LA CAB+RPV would be noninferior to continuing oral therapy in patients with HIV-1 who had viral suppression in response to oral induction therapy.
Publications – title, author, journal, year	<p>Orkin C, et al <i>Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine after Oral Induction for HIV-1 Infection</i> N Engl J Med. 2020;382(12):1124-1135 [4]</p> <p>Orkin C, et al <i>Long-acting cabotegravir + rilpivirine for treatment in adults with HIV-1 infection: Week 96 results of the randomized, open-label, Phase 3 FLAIR study</i> Accepted for publication in Lancet [5]</p> <p>Murray M et al <i>Patient-Reported Outcomes in ATLAS and FLAIR Participants on Long-Acting Regimens of Cabotegravir and Rilpivirine Over 48 Weeks.</i> AIDS Behav. 2020; 24(12):3533-3544. [8]</p>
Study type and design	<p>FLAIR was a phase 3, randomised, multicentre, open-label, noninferiority study which included screening, induction, maintenance, extension, and long-term follow-up phases.</p> <p>Induction: Participants received oral induction therapy with Triumeq (a fixed-dose combination of 50 mg of DTG, 600 mg of ABC, and 300 mg of 3TC) once daily for 20 weeks.</p> <p>Maintenance: Participants with plasma HIV-1 RNA level <50 c/mL after 16 weeks of oral induction therapy were randomly assigned, in a 1:1 ratio, to either continue the current oral therapy during the maintenance phase or switch to LA therapy for at least 100 weeks, preceded by oral CAB+RPV in the 4-week lead-in phase.</p> <p>The study is ongoing. Data are published for 48 weeks of maintenance treatment.</p>
Follow-up time	The maintenance phase continued until week 96 after which the extension phase has started.

Main study characteristics for FLAIR

Population (inclusion and exclusion criteria)

Inclusion and exclusion criteria according to clinicaltrials.gov. (Only selected criteria are listed here, for full description, see <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/nct02938520>)

Inclusion Criteria:

- HIV-1 infected men or women ≥ 18 years
- HIV-1 infection as documented by screening plasma HIV-1 RNA ≥ 1000 c/mL
- Antiretroviral-naïve

Exclusion criteria:

- Women who are pregnant, breastfeeding, or plan to become pregnant during the study
- Participants with known moderate to severe hepatic impairment
- Evidence of HBV infection
- Participants who are anticipated to require HCV treatment prior to week 48 of the maintenance phase
- Unstable liver disease, or history of liver cirrhosis with or without hepatitis viral co-infection
- Ongoing or clinically relevant pancreatitis or untreated syphilis infection

Any evidence of primary resistance to NNRTIs (except for K103N which is allowed), or any known resistance to INIs from historical resistance test results

Intervention

Maintenance phase: Participants in the LA therapy group (N=283) received oral lead-in therapy with CAB 30 mg + RPV 25 mg once daily for approximately 4 weeks so that the individual patient tolerability profile of the drugs could be confirmed before LA injectable therapy began. At week 4, the participants received loading injections of CAB 600 mg + RPV 900 mg (3 mL each), administered into the gluteus muscle. Subsequent injections of CAB 400 mg + RPV 600 mg (2 mL each) were administered within a window of 21 to 28 days after the previous injection for the second and third injections and a window of 21-35 days thereafter.

Main study characteristics for FLAIR
Baseline characteristics
Demographic and clinical characteristics of the ITT-E population

Characteristics	LA therapy (N=283)	Oral therapy (N=283)
Median age (range) – yr	34 (19-68)	34 (18-68)
Age group – no (%)		
<35 yr	143 (51)	145 (51)
35 to <50 yr	107 (38)	109 (39)
≥50 yr	33 (12)	29 (10)
Female sex – no (%)	63 (22)	64 (23)
Race – no (%)		
White	216 (76)	201 (71)
Black	47 (17)	56 (20)
Other	20 (7)	24 (8)
Missing	0	2 (1)
Median body-mass index (range)	24 (17-45)	24 (13-47)
HIV-1 RNA level – no (%)		
<1000 c/mL	9 (3)	5 (2)
1000 to <10,000 c/mL	64 (23)	71 (25)
10,000 to <50,000 c/mL	95 (34)	113 (40)
50,000 to <100,000 c/mL	59 (21)	38 (13)
100,000 to < 200,000 c/mL	30 (11)	33 (12)
≥200,000 c/mL	26 (9)	23 (8)
CD4+ lymphocyte count – no (%)		
<200 per µl	16 (6)	23 (8)
200 to <350 per µl	71 (25)	64 (23)
350 to <500 per µl	88 (31)	88 (31)
≥500 per µl	108 (38)	108 (38)

Primary and secondary endpoints

The primary endpoint was the percentage of participants who had a plasma HIV-1 RNA level of ≥50 c/mL at week 48 of the maintenance phase, determined with the use of the FDA snapshot algorithm. The key secondary endpoint was the percentage of participants who had a plasma HIV-1 RNA level <than 50 c/mL at week 48 (FDA snapshot algorithm).

Other secondary endpoints included CVF, genotypic and phenotypic resistance coincident with virologic failure, CD4+ lymphocyte counts, graded AEs, and treatment satisfaction scores.

Treatment satisfaction was measured with the use of HIVTSQc at week 48. HIVTSQc evaluates participants' satisfaction with current ART as compared with induction therapy; total scores range from –33 (much less satisfied now) to 33 (much more satisfied now). In an exploratory analysis, a single-item question regarding preference for LA or oral therapy at week 48 was evaluated in the LA therapy group.

Method of analysis

The primary efficacy analysis included all participants who received at least one dose of the assigned study drugs during the maintenance phase (ITT-E population). For the primary and key secondary efficacy end points, the adjusted difference between treatment groups in the percentage of participants and corresponding 95% CIs were calculated based on a stratified Cochran–Mantel–Haenszel analysis, with adjustment for randomization stratification factors.

Subgroup analyses

Proportion of participants with virologic failure at week 48 was provided by subgroup for the following: Sex at birth, age, body mass index, race, region, baseline CD4+, baseline HIV-1 RNA, HIV-1 subtype and baseline L74I present.

Table 13

Main study characteristics for ATLAS	
Trial name	ATLAS (Antiretroviral Therapy as Long-Acting Suppression)
NCT number	NCT02951052
Objective	To assess whether switching to monthly injections of LA CAB+RPV would be noninferior to continuing oral therapy in patients with HIV-1 who had viral suppression in response to oral induction therapy.
Publications – title, author, journal, year	<p>Swindells S, et al <i>Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of HIV-1 Suppression.</i> N Engl J Med. 2020;382(12):1112-1123 [6]</p> <p>Murray M, et al <i>Patient-Reported Outcomes in ATLAS and FLAIR Participants on Long-Acting Regimens of Cabotegravir and Rilpivirine Over 48 Weeks.</i> AIDS Behav. 2020; 24(12):3533-3544. [8]</p>
Study type and design	<p>ATLAS was a phase 3, randomised, multicentre, parallel-group, open-label, noninferiority study which included screening, maintenance, and extension phases.</p> <p>After screening, eligible patients were randomly assigned in a 1:1 ratio to either continue their current oral therapy or switch to the LA regimen for at least 52 weeks. Randomisation was stratified according to the class of the third agent in the baseline antiretroviral regimen (PI, INSTI, or NNRTI) and sex at birth.</p> <p>At week 52, participants receiving the LA regimen continued their assigned therapy within the study extension phase. Participants who had continued to take their oral therapy could either complete study participation or switch to the LA therapy regimen. Alternatively, eligible participants in either group were offered entry into the ATLAS-2M randomised trial (NCT03299049) to receive the LA therapy every 4 or 8 weeks.</p> <p>The study is ongoing. Data are published for 48 weeks of maintenance treatment</p>
Follow-up time	The extension phase will continue until week 96, though with few patients since many have entered the ATLAS-2M study.

Main study characteristics for ATLAS

Population (inclusion and exclusion criteria)

Inclusion and exclusion criteria according to clinicaltrials.gov. (Only selected criteria are listed here, for full description, see <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/nct02938520>)

Inclusion Criteria:

- Men and women ≥ 18 years
- Must be on uninterrupted current regimen for at least 6 months prior to screening. Any prior switch must have occurred due to tolerability/safety, access to medications, or convenience/simplification, and must NOT have been done for treatment failure
- Acceptable stable ARV regimens prior to screening include 2 NRTIs plus: INI except for ABC/DTG/3TC; NNRTI; or boosted PI (or atazanavir unboosted)
- Documented evidence of at least two plasma HIV-1 RNA measurements <50 c/mL in the 12 months prior to screening: one within the 6-12-month window, and one within 6 months prior to screening
- Plasma HIV-1 RNA <50 c/mL at screening

Exclusion criteria:

- Within 6 months prior to screening and after confirmed suppression to <50 c/mL on current ART regimen, any plasma HIV-1 RNA measurement ≥ 50 c/mL
- Within the 6-12-month window prior to screening and after confirmed suppression to <50 c/mL, any plasma HIV-1 RNA measurement >200 c/mL, or 2 or more plasma HIV-1 RNA measurements ≥ 50 c/mL
- Any drug holiday during the window between initiating first HIV ART and 6 months prior to screening, except for brief periods (less than 1 month) where all ART was stopped due to tolerability and/or safety concerns
- ABC/DTG/3TC as current ART regimen
- A history of use of any regimen consisting of only single NNRTI therapy, or only single or dual NRTI therapy prior to starting combination ART
- Women who are pregnant, breastfeeding, or plan to become pregnant or breastfeed during the study
- Participants with known moderate to severe hepatic impairment
- Subjects with untreated syphilis infection
- Evidence of HBV infection
- Participants who are anticipated to require HCV treatment within 12 months must be excluded
- Unstable liver disease
- History of liver cirrhosis with or without hepatitis viral co-infection
- Ongoing or clinically relevant pancreatitis

Any evidence of primary resistance based on the presence of any major known INI or NNRTI resistance-associated mutation, except for K103N

Intervention

Participants in the LA regimen group (N=308) received oral 30 mg CAB plus 25 mg RPV once daily with food for the first 4 weeks (oral lead-in period) to assess safety and side effects. After confirmation of their eligibility for injectable therapy, participants received initial doses of 600 mg CAB plus 900 mg RPV (a 3-mL injection of each drug) by injection into the gluteus muscle, followed by injections of 400 mg CAB and 600 mg RPV (a 2-mL injection of each drug) every 4 weeks through week 52 of the maintenance phase.

At week 52, participants receiving LA therapy continued their assigned therapy within the study extension phase. Alternatively, they were offered entry into the ATLAS-2M randomised trial (ClinicalTrials.gov number, NCT03299049) to receive the LA therapy every 4 or 8 weeks.

Main study characteristics for ATLAS
Baseline characteristics
Baseline characteristics of the ITT-E population

Characteristics	LA therapy (N=308)	Oral therapy (N=308)
Median age (range) – yr	40 (21-74)	43 (18-82)
Age group – no (%)		
<35 yr	80 (26)	80 (26)
35 to 49 yr	162 (53)	132 (43)
≥50 yr	66 (21)	96 (31)
Female sex – no (%)	99 (32)	104 (34)
Race – no (%)		
White	214 (69)	207 (67)
Black	62 (20)	77 (25)
Other	22 (7)	13 (4)
Missing	10 (3)	11 (4)
Median body-mass index (range)	26 (15-51)	26 (18-58)
CD4+ lymphocyte count – no (%)		
<350 /mm ³	23 (7)	27 (9)
350-499 /mm ³	56 (18)	57 (19)
≥500 /mm ³	229 (74)	224 (73)
Median time since first ART (range) – mo	52 (7-222)	52 (7-257)
Third ART agent class – no (%)		
NNRTI	155 (50)	155 (50)
INSTI	102 (33)	99 (32)
PI	51 (17)	54 (18)

Primary and secondary endpoints

The primary endpoint was the percentage of participants who had a plasma HIV-1 RNA level of ≥50 c/mL at week 48 of the maintenance phase, determined with the use of the FDA snapshot algorithm. The key secondary endpoint was the percentage of participants who had a plasma HIV-1 RNA level <than 50 c/mL at week 48 (FDA snapshot algorithm).

Other end points included virologic outcomes according to randomisation strata and other baseline characteristics, confirmed virologic failure, genotypic and phenotypic resistance coincident with virologic failure, CD4+ lymphocyte counts, graded adverse events, and treatment satisfaction scores

Satisfaction with patients' current antiretroviral therapy was assessed at baseline and at weeks 24 and 44 with the 12-item HIVTSQs, which adds assessments of pain and discomfort and of ease and difficulty to the original 10-item version. The 12-item HIVTSQs total score ranges from 0 (very dissatisfied) to 66 (very satisfied).

A single-item question regarding preference for LA or oral therapy was assessed in the LA therapy group at week 48.

Main study characteristics for ATLAS

Method of analysis	<p>The primary efficacy analysis included all participants who received at least one dose of their assigned treatment (ITT-E population). The primary and key secondary efficacy analyses were based on a stratified Cochran–Mantel–Haenszel analysis, with adjustment for the class of the third agent in the baseline antiretroviral regimen and for sex at birth. The 95% confidence intervals for subgroup differences were calculated with an unconditional exact method with two inverted one-sided tests.</p> <p>HIVTSQs outcomes in each treatment group at weeks 24 and 44 were compared by analysis of covariance.</p>
Subgroup analyses	<p>Proportion of participants with virologic failure at week 48 are provided by subgroup for the following: Sex at birth, third agent in baseline regimen (NNRTI, INSTI or PI), age, race, and baseline CD4+ count.</p>

Table 14

Main study characteristics for ATLAS-2M

Trial name	ATLAS-2M (Antiretroviral Therapy as Long-Acting Suppression every 2 Months)
NCT number	NCT03299049
Objective	To assess whether LA CAB+RPV administered every second month (Q2M) would be noninferior to LA CAB+RPV administered every month (Q1M) in terms of efficacy and safety.
Publications – title, author, journal, year	<p>Overton ET, et al <i>Long-acting cabotegravir and rilpivirine dosed every 2 months in adults with HIV-1 infection (ATLAS-2M) 48-week results: a randomised, open-label, phase 3b, non-inferiority study</i> Lancet. 2021; 396(10267):1994-2005. [9]</p>
Study type and design	<p>ATLAS-2M was a phase 3, randomised, multicentre, parallel-group, noninferiority, open-label study. Some of the participants in ATLAS-2M transitioned from the ATLAS study.</p> <p>After randomisation (in a 1:1 ratio, stratified by prior CAB + RPV exposure) into the 1QM or 2QM regimen, all patients, except those from ATLAS already on long-acting therapy, received oral lead-in therapy with CAB 50 mg + RPV 25 mg once daily for 4 weeks so that safety and side-effect profile of the drug could be confirmed before long-acting injectable therapy began.</p> <p>After lead-in oral therapy, participants received the long-acting regimen of CAB + RPV Q1M or Q2M for 96 weeks.</p>
Follow-up time	Data for 48 weeks have been published. The maintenance phase of the study will last for 96 weeks and is ongoing. After the maintenance phase, participants will have the option to continue in the extension phase.

Main study characteristics for ATLAS-2M

Population (inclusion and exclusion criteria)

Inclusion and exclusion criteria according to clinicaltrials.gov. (Selected criteria are listed here, see full description at <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03299049>)

Inclusion Criteria:

- ≥ 18 years
- Subjects receiving oral SOC treatment for HIV-1 (not participating in ATLAS) must be on uninterrupted current regimen for at least 6 months prior to screening
- For subjects receiving oral SOC treatment for HIV-1 (not participating in ATLAS): Documented evidence of at least two plasma HIV-1 RNA measurements <50 c/mL in the 12 months prior to screening: one within the 6 to 12-month window, and one within 6 months prior to screening
- For subjects receiving oral SOC treatment for HIV-1 (not participating in ATLAS Study): Plasma HIV-1 RNA <50 c/mL at screening
- Subjects transitioning from ATLAS must have been on CAB 400 mg + RPV 600 mg Q1M or "Current ART" regimen through at minimum week 52 of the ATLAS study as per ATLAS protocol dosing requirements and until Day 1 of the ATLAS-2M study
- For participants transitioning from ATLAS: plasma HIV-1 RNA <50 c/mL at screening

Exclusion Criteria:

For subjects not transitioning from ATLAS:

- Within 6 months prior to screening, any plasma HIV-1 RNA measurement ≥ 50 c/mL
- Within the 6 to 12-month window prior to screening, any plasma HIV-1 RNA measurement >200 c/mL, or 2 or more plasma HIV-1 RNA measurements ≥ 50 c/mL
- Any drug holiday during the window between initiating first HIV ART and 6 months prior to screening, except for brief periods (less than 1 month) where all ART was stopped due to tolerability and/or safety concerns
- Any switch to a second line regimen due to virologic failure to therapy
- A history of use of any regimen consisting of only mono or dual HIV-1 therapy

For subjects transitioning from ATLAS:

- During participation in ATLAS, consecutive (2 or more sequential) plasma HIV-1 RNA measurements ≥ 50 c/mL
- During participation in ATLAS, any HIV-1 RNA measurement ≥ 200 c/mL
- More than two total measurements of plasma HIV-1 RNA ≥ 50 c/mL during participation in the ATLAS study will require direct approval by the ATLAS-2M medical monitor and study virologist for study participation

For all subjects:

- Women who are pregnant, breastfeeding or plan to become pregnant or breastfeed during the study
- Subjects with moderate to severe hepatic impairment
- Subjects with untreated secondary (late latent) or tertiary syphilis infection are excluded
- Evidence of HBV infection
- Participants who are anticipated to require HCV treatment within 12 months must be excluded
- Unstable liver disease, or history of liver cirrhosis with/without hepatitis viral co-infection
- Ongoing or clinically relevant pancreatitis
- Any evidence of primary resistance based on the presence of any major known INI or NNRTI resistance-associated mutation, except for K103N
- Current/prior etravirine use or current tipranavir/ritonavir or fosamprenavir/ritonavir

Intervention

At week 4 (after lead-in oral CAB+RPV therapy), participants in the Q2M arm (N=522) received injections of CAB 600 mg + RPV 900 mg (3 mL each), administered into the gluteus muscle. To reach steady state quickly, the second injection was given after one month. Subsequent injections were administered with two months interval.

Main study characteristics for ATLAS-2M

Baseline characteristics

Baseline demographic and disease characteristics

	Q8W (n=522)	Q4W (n=523)
Age, median (IQR) years	42.0 (34–51)	42.0 (34–50)
Sex at birth		
Female	137 (26)	143 (27)
Male	385 (74)	380 (73)
Participant-reported gender		
Female	142 (27)	146 (28)
Male	380 (73)	377 (72)
Race		
White	370 (71)	393 (75)
Black/African American	101 (19)	90 (17)
Other	51 (10)	40 (8)
Hispanic/Latino ethnicity	71 (14)	65 (12)
Prior ART		
NNRTI	368 (70)	382 (73)
INSTI	334 (64)	341 (65)
PI	115 (22)	111 (21)
Body mass index, median (IQR) kg/m²	25.7 (23.0–29.1)	25.9 (23.1–28.9)
Range kg/m ²	17.8–48.3	16.6–77.5
≥30 kg/m ²	113 (22)	98 (19)
Weight, median (IQR) kg	77.5 (68.7–88.0)	78.0 (69.0–88.7)
Prior exposure to CAB+RPV LA		
None	327 (63)	327 (63)
1–24 weeks	69 (13)	68 (13)
>24 weeks	126 (24)	128 (24)
CD4+ cell count, median (IQR) cells/μL	642 (499–827)	688 (523–878)
CD4+ cell category		
<350 cells/mm ³	35 (7)	27 (5)
350 to <500 cells/mm ³	96 (18)	89 (17)
≥500 cells/mm ³	391 (75)	407 (78)
Co-infection		
Hepatitis B virus	2 (<1)	1 (<1)
Hepatitis C virus	5 (<1)	6 (1)

Data are n (%) unless otherwise stated

Primary and secondary endpoints

The primary endpoint was the proportion of participants with plasma HIV-1 RNA ≥50 c/mL at week 48 (FDA snapshot algorithm). The key secondary endpoint was the proportion of participants with HIV-1 RNA <50 c/mL at week 48 (FDA snapshot algorithm).

Additional secondary endpoints included CVF, viral resistance coincident with virologic failure, graded AEs, and treatment satisfaction scores.

Method of analysis

The primary analysis was based on the ITT-E population and the primary comparison was made at a one-sided 2.5% level of significance. The differences between the randomized treatment arms and associated 95% CIs for the primary and key secondary efficacy endpoints at Week 48 were calculated using a stratified Cochran–Mantel–Haenszel analysis adjusted for prior exposure to CAB+RPV LA (0, 1–24, or >24 weeks).

Main study characteristics for ATLAS-2M

Subgroup analyses Homogeneity of the treatment differences between study arms was examined across subgroups of participants based on prior exposure to CAB+RPV (0, 1–24, >24 weeks) using weighted least squares chi-squared statistics and a one-sided 10% level of significance. The 95% CIs for the treatment differences of the primary and key efficacy endpoints by demographic and baseline characteristic subgroups were calculated using an unconditional exact method based on the two inverted one-sided tests.

Table 15

Main study characteristics for LATTE-2

Trial name	LATTE-2
NCT number	NCT02120352
Objective	The objective of this study was to select an intramuscular dosing regimen based on a comparison of the antiviral activity, tolerability, and safety of the two intramuscular dosing regimens relative to oral cabotegravir plus abacavir–lamivudine.
Publications – title, author, journal, year	<p>Margolis DA, et al <i>Long-acting intramuscular cabotegravir and rilpivirine in adults with HIV-1 infection (LATTE-2): 96-week results of a randomised, open-label, phase 2b, non-inferiority study.</i> Lancet. 2017 Sep 23;390(10101):1499-1510. [10]</p> <p>Murray M, et al <i>Patient-reported tolerability and acceptability of cabotegravir + rilpivirine long-acting injections for the treatment of HIV-1 infection: 96-week results from the randomized LATTE-2 study</i> HIV Res Clin Pract. 2019 Aug-Oct;20(4-5):111-122 [11]</p>
Study type and design	<p>LATTE-2 was a phase 2b, randomised, multicentre, open-label, parallel-group, noninferiority study consisting of a 20-week induction period, 96-week maintenance period, extension period, and long-term follow-up period. The study was done at 50 sites in the USA, Canada, Spain, France, and Germany.</p> <p>Eligible patients received the induction period regimen of oral CAB 30 mg plus ABC–3TC 600 mg–300 mg once daily for 20 weeks. RPV 25 mg once daily was added 4 weeks before randomisation (week 16 of the induction period) and continued until the first injection visit (day 1).</p> <p>Patients who tolerated the induction period regimen and achieved plasma HIV-1 RNA less than 50 c/mL at week –4 were eligible to enter the maintenance period at day 1 and were randomly assigned to receive intramuscular injections every 4 weeks (LA CAB 400 mg plus RPV 600 mg; two 2 mL injections) or every 8 weeks (LA CAB 600 mg plus RPV 900 mg; two 3 mL injections), with a provision for a 14-day dosing window, or to continue receiving oral CAB 30 mg plus ABC–3TC once daily for 96 weeks. LA injectable formulations contained 200 mg/mL of CAB and 300 mg/mL of RPV for administration as two separate intramuscular injections into the gluteus medius muscle at each dosing visit. Both 4-week and 8-week dosing regimens had an initial loading dose of CAB 800 mg (two 2 mL injections).</p>

Main study characteristics for LATTE-2

Follow-up time	Data for 96 weeks are available and published. The study is ongoing
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inclusion and exclusion criteria according to clinicaltrials.gov. (Only selected criteria are listed here, for full description, see https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02120352)</p> <p><u>Inclusion Criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ≥ 18 years - A female subject is eligible to enter and participate in the study if she is of non-child-bearing potential or is of child-bearing potential with a negative pregnancy test and agrees to use contraception before, throughout, and at least 52 weeks after discontinuation of long-acting rilpivirine/cabotegravir. - HIV-1 infection as documented by Screening plasma HIV-1 RNA ≥ 1000 c/mL. - CD4+ cell count ≥ 200 cells/mm³ (or higher as local guidelines dictate). - ART-naïve defined as having no more than 10 days of prior therapy with any antiretroviral agent following a diagnosis of HIV-1 infection. Any previous exposure to an HIV integrase inhibitor or non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor will be exclusionary. <p><u>Exclusion Criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Women who are breastfeeding - Any evidence of an active CDC Category C disease - Subjects with moderate to severe hepatic impairment - History of ongoing or clinically relevant hepatitis within the previous 6 months. Asymptomatic individuals with chronic HCV infection will not be excluded. - History of liver cirrhosis with or without hepatitis viral co-infection. - Ongoing or clinically relevant pancreatitis. - History of cardiac diseases: myocardial infarction, congestive heart failure, documented hypertrophic cardiomyopathy, sustained ventricular tachycardia. - Any evidence of primary resistance based on the presence of any major resistance-associated mutation in the Screening result or, if known, any historical resistance test result. - ALT $\geq 3 \times$ULN and bilirubin $\geq 1.5 \times$ULN (with $>35\%$ direct bilirubin). - Subjects who are human leukocyte antigen (HLA)-B*5701 positive and unable to use an alternative nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI) backbone (subjects who are HLA-B*5701 positive may be enrolled if they use an alternative NRTI backbone that does not contain abacavir). - Treatment with an HIV-1 immunotherapeutic vaccine within 90 days of Screening. - Treatment with any agent, except recognized ART as allowed above, with documented activity against HIV-1 within 28 days of the first dose of IP.
Intervention	<p>Induction: Oral CAB 30 mg plus ABC–3TC 600 mg–300 mg once daily for 20 weeks. RPV 25 mg once daily was added 4 weeks before randomisation and continued until the first injection visit.</p> <p>Maintenance: Intramuscular injections every 4 weeks (long-acting CAB 400 mg plus RPV 600 mg; two 2 mL injections) or every 8 weeks (long-acting CAB 600 mg plus RPV 900 mg; two 3 mL injections), or oral CAB 30 mg plus ABC–3TC once daily for 96 weeks.</p>

Main study characteristics for LATTE-2
Baseline characteristics

Baseline demographics and disease characteristics (maintenance-exposed population)

	LA CAB + LA RPV Q1M (n=115)	LA CAB + LA RPV Q2M (n=115)	Oral CAB + ABC-3TC (N=56)
Age , (years, range)	36 (19–62)	35 (20–64)	35 (19-57)
Sex			
Male	109 (95)	107 (93)	46 (82)
Female	6 (5)	8 (7)	10 (18)
Ethnic origin			
White	94 (82)	93 (81)	39 (70)
African American or African heritage	12 (10)	17 (15)	15 (27)
Other	9 (8)	5 (4)	2 (4)
Baseline HIV-1 RNA			
Log ₁₀ copies per mL	4.46 (4.00-4.97)	4.42 (4.05-4.80)	4.29 (4.01-4.74)
≥100,000 copies per mL	28 (24)	16 (14)	7 (12)
Baseline CD4+ cell count (cells/mm ³)	499 (359–624)	449 (343–618)	518 (417-630)
Hepatitis C co-infection	5 (4)	3 (3)	2 (4)
NRTI during induction			
Abacavir-lamivudine	107 (93)	107 (93)	53 (95)
Tenofovir-emtricitabine	8 (7)	8 (7)	3 (5)

Data are median (IQR) or n (%) unless stated otherwise.

Primary and secondary endpoints

The primary endpoints were the proportion of participants in the maintenance-exposed population with plasma HIV-1 RNA <50 c/mL at maintenance week 32 (FDA snapshot algorithm), the proportion of patients with protocol-defined virological failures, and incidence and severity of AEs and laboratory abnormalities

Secondary endpoints evaluated the proportion of patients with plasma HIV-1 RNA <200 c/mL and <50 c/mL; incidence of treatment-emergent viral resistance; absolute values and change from baseline in plasma HIV-1 RNA; absolute values and changes from baseline in CD4+ cell counts; incidence of disease progression; incidence and severity of AEs and laboratory abnormalities over time; absolute values and changes in laboratory parameters through the week 96 analysis; evaluation of plasma pharmacokinetic parameters and steady-state determinations for CAB and RPV, as well as pharmacokinetic–pharmacodynamic relationships with safety and antiviral activity; and treatment satisfaction and medication adherence of participants using patient-reported outcome questionnaires.

Method of analysis

The primary analysis of the maintenance-exposed population used a Bayesian approach to evaluate the hypothesis that the proportion of patients with HIV-1 RNA <50 c/mL (FDA snapshot algorithm) at week 48 for each intramuscular LA regimen is not worse than the oral regimen proportion by more than 10% (denoted comparable).

Data for the maintenance and induction plus maintenance periods combined, respectively, are summarised by randomised group using the maintenance-exposed population whereas data for the induction period and study population characteristics are summarised using the ITT-E population (patients who received at least one study dose during the induction period).

Change from baseline in patient-reported outcome endpoints are summarised using observed data with no imputation for missing data.

Subgroup analyses

Not applicable

7.2 Statistical considerations

The statistical principles used followed the specifications provided in the protocol. [3]

The endpoints requested by the protocol were of two types:

- binary (fractions)
- continuous outcomes

The treatments involved (LA CAB+RPV Q1M, LA CAB+RPV Q2M, DTG+ABC+3TC, CAB+ABC+3TC, and Standard of care) were in every case used in three or two-armed studies, each having LA CAB+RPV as one of the arms (Q1M or Q2M). Relevant studies were either phase 2 (LATTE-2) or phase 3 (FLAIR, ATLAS, and ATLAS-2M). [4-6, 9, 10]

According to the protocol, the principal comparison was LA CAB+RPV Q2M versus standard of care in phase 3, but this direct comparison was only available for the phase 2 study (LATTE-2). [10]

In general, some simple pre-processing imputation was done on published data in cases where no doubt existed as to the relevant procedure: missing standard errors were derived from reported standard deviations and the number of patients or published confidence intervals. Missing proportions (with 95% CI) were derived from the number of events and patients.

For the within-study analyses of proportions, the 95% Wald confidence intervals were used, except in the situation where the number of events = zero. In this case, the upper 95% confidence limit was defined as $3/\text{Total}$. Risk differences and their confidence limits were derived directly from the data by the Agresti-Caffo method [29], since the general principle of finding the absolute difference as $RD = (RR - 1) * P_0$ where RR is the risk/effect ratio and P_0 is the normal comparator level in a Danish setting for the given endpoint, could not be used in the present setup. It has not been possible for the applicant to establish the P_0 values. The Agresti-Caffo method [29] also deals with the situation where 0 events are observed in one or both treatment arms.

The indirect comparisons of CAB + RPV Q2M versus standard of care were performed using Bucher's method. [30] The calculations were based on the log-transformed scale for rates and fractions - and then transformed back to present estimates and CIs as ratios.

One indirect comparison of LA CAB+RPV Q2M versus standard of care was done on the HIVTSQc total score outcome, more precisely the change from baseline over 48 weeks.

7.3 Results per study

Table 16

Results of FLAIR											
Trial name:		FLAIR									
NCT number:		NCT02938520									
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation	References
				Difference	95% CI	P value	Difference	95% CI	P value		
<i>Viral suppression, week 48, subjects (%)</i>	LA CAB+RVP	283	265 (93.6)	0.35	-3.79; 4.50		RR: 1.00	0.96; 1.05	0.8650	ITT-E population. Our calculations based on published unadjusted data	Orkin 2020 [4]
	DTG+ABC+3TC	283	264 (93.3)								
<i>Viral suppression, week 96, subjects (%)</i>	LA CAB+RVP	283	245 (86.6)	-2.83	-8.19; 2.58		RR: 0.97	0.91; 1.03	0.3015		Orkin 2021 [5]
	DTG+ABC+3TC	283	253 (89.4)								
<i>Viral suppression, week 48, subjects (%), adjusted</i>	LA CAB+RVP	283	265 (93.6)	0.4	-3.7; 4.5					As published. ITT-E population. The adjusted difference between treatment groups in the % of participants and corresponding 95% CIs were calculated based on a stratified CMH analysis, with adjustment for randomization stratification factors.	Orkin 2020 [4]
	DTG+ABC+3TC	283	264 (93.3)								
<i>Viral suppression, week 96, subjects (%), adjusted</i>	LA CAB+RVP	283	245 (87)	-2.8	-8.2; 2.5						Orkin 2021 [5]
	DTG+ABC+3TC	283	253 (89.4)								

Results of FLAIR										
<i>CVF, week 48, subjects (%)</i>	LA CAB+RVP	283	3 (1.1)	0.00	-1.93; 1.93	RR: 1.00	0.20; 4.91	1.000	ITT-E population. Our calculations based on published data.	Orkin 2020 [4]
	DTG+ABC+3TC	283	3 (1.1)							
<i>CVF, week 96, subjects (%)</i>	LA CAB+RVP	283	3 (1.1)	-0.35	-2.40; 1.70	RR: 0.75	0.17; 3.32	0.7047		Orkin 2021 [5]
	DTG+ABC+3TC	283	4 (1.4)							
<i>Resistance, week 48, subjects (%)</i>	LA CAB+RVP	283	3 (1.1)	0.71	-0.97; 2.38	RR: 3.00	0.31; 28.67	0.3401	ITT-E population. Our calculations based on published data.	Orkin 2020 [4]
	DTG+ABC+3TC	283	1 (0.4)							
<i>Resistance, week 96, subjects (%)</i>	LA CAB+RVP	283	3 (1.1)	0.71	-0.97; 2.38	RR: 3.00	0.31; 28.67	0.3401	None of the subjects with RAMs at SVF had mutations at baseline.	Orkin 2021 [5]
	DTG+ABC+3TC	283	1 (0.4)							
<i>AEs leading to discontin., week 48, subjects (%)</i>	LA CAB+RVP	283	9 (3.2)	1.77	-0.87; 4.38	RR: 2.25	0.70; 7.22	0.1792	ITT-E population. Our calculations based on published data.	Orkin 2020 [4]
	DTG+ABC+3TC	283	4 (1.4)							
<i>AEs leading to discontin., week 96, subjects (%)</i>	LA CAB+RVP	283	14 (4.9)	3.53	0.50; 6.52	RR: 3.50	1.17; 10.50	0.0255		Orkin 2021 [5]
	DTG+ABC+3TC	283	4 (1.4)							
<i>Non-ISR TRAEs, week 48, subjects (%)</i>	LA CAB+RVP	283	79 (27.9)	18.02	11.61; 24.18	RR: 2.82	1.89; 4.20	<0.0001	ITT-E population. Our calculations based on published data.	Orkin 2020 [4]
	DTG+ABC+3TC	283	28 (9.9)							

Results of FLAIR											
<i>Non-ISR TRAEs, week 96, subjects (%)</i>	LA CAB+RVP	283	95 (33.6)	21.91	15.10; 28.41	RR: 2.88	2.01; 4.13	<0.0001		Orkin 2021 [5]	
	DTG+ABC+3TC	283	33 (11.7)								
<i>ISR TRAEs, grade 3-4, week 48, subjects (%)</i>	LA CAB+RVP	283	11 (3.9)	3.86	1.24; 6.42	RR: 12.00	1.57; 91.68	0.0166	ITT-E population. Our calculations based on published data.	Orkin 2020 [4]	
	DTG+ABC+3TC	283	0 (0.0)								
<i>ISR TRAEs, grade 3-4, week 96, subjects (%)</i>	LA CAB+RVP	283	13 (4.6)	4.56	1.78; 7.28	RR: 14.00	1.85; 105.76	0.0105	For week 48, ISRs were defined as injection site pain, grade ≥ 3 . There were no cases of grade 5	Orkin 2021 [5]	
	DTG+ABC+3TC	283	0 (0.0)								
<i>HIVTSQc, adjusted mean (95% CI), week 48</i>	LA CAB+RVP	263	29.60 (28.6; 30.6)	4.10	2.8; 5.5	<0.001	NA	NA	NA	Our calculations based on published adjusted data. Adjusted for HIVTSQs score at Day 1, sex, baseline HIV-1 RNA (<100,000, $\geq 100,000$ copies/mL), age (<50, ≥ 50 years), and race (white, non-white).	Orkin et al, 2020 [4]
	DTG+ABC+3TC	266	25.50 (24.6; 26.4)								
<i>HIVTSQs, change from baseline, week 96</i>	LA CAB+RVP	257	1.80 (0.9; 2.6)	2.30	1.1; 3.5	<0.001	NA	NA	NA	Orkin 2021 [5]	
	DTG+ABC+3TC	259	-0.5 (-1.4; 0.4)								
<i>SF-12, MCS, adjusted mean, week 48</i>	LA CAB+RVP		1.10 (-0.25; 2.45)				NA	NA	NA	As published. Lacking numbers are not available. Adjusted mean is the estimated mean change from maintenance baseline. ANCOVA model included the covariates maintenance baseline	Murray 2020 [8]
	DTG+ABC+3TC										

Results of FLAIR						
SF-12, PCS, adjusted mean, week 48	LA CAB+RVP	-0.17 (-0.99; 0.66)				(day 1) score, induction baseline (week -20) HIV-1 RNA (<100,000 vs. 100,000 c/mL), sex at birth, age (<50 vs. ≥50 years), and race (white vs. non-white). P-values for the adjusted mean change are 0.109 for the MCS domain and 0.689 for the PCS domain
	DTG+ABC+3TC		NA	NA	NA	

Table 17

Results of ATLAS											
Trial name:		ATLAS									
NCT number:		NCT02951052									
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation	Refs
				Difference	95% CI	P value	Difference	95% CI	P value		
<i>Viral suppression, week 48, subjects (%)</i>	LA CAB+RVP	308	285 (92.5)							ITT-E population. Our calculations based on published unadjusted data	Swindells 2020 [6]
	DTG+ABC+3TC	308	294 (95.5)	-2.92	-6.72; 0.91		RR: 0.97	0.93; 1.01	0.1277		
<i>Viral suppression, week 48, subjects (%), adjusted</i>	LA CAB+RVP	308	285 (92.5)							As published. ITT-E population. The adjusted difference between treatment groups in the % of participants and corresponding 95% CIs were calculated based on a stratified CMH analysis, with adjustment for the class of the third agent in the baseline antiretroviral regimen and for sex at birth.	Swindells 2020 [6]
	DTG+ABC+3TC	308	294 (95.5)	-3.0	-6.7; 0.7						
<i>CVF, week 48, subjects (%)</i>	LA CAB+RVP	308	3 (1.0)							ITT-E population. Our calculations based on published data.	Swindells 2020 [6]
	DTG+ABC+3TC	308	4 (1.3)	-0.32	-2.21; 1.56		RR: 0.75	0.17; 3.32	0.7048		

Results of ATLAS											
<i>Resistance, week 48, subjects (%)</i>	LA CAB+RVP	308	3 (1.0)	0.00	-1.78; 1.78	RR: 1.00	0.20; 4.92	1.0000	ITT-E population. Our calculations based on published data.	Swindells 2020 [6]	
	Oral regimen	308	3 (1.0)								
<i>Resistance excl. baseline mutations, week 48, subjects (%)</i>	LA CAB+RVP	308	1 (0.3)	-0.32	-1.73; 1.09	RR: 0.50	0.05; 5.49	0.5706	ITT-E population. Our calculations based on published data. For this analysis, subjects with HIV-1 DNA mutations at baseline were excluded.	Swindells 2020 [6]	
	DTG+ABC+3TC	308	2 (0.6)								
<i>AEs leading to discontin., week 48, subjects (%)</i>	LA CAB+RVP	308	13 (4.2)	2.60	-0.19; 5.35	RR: 2.60	0.94; 7.21	0.0661	ITT-E population. Our calculations based on published data.	Swindells 2020 [6]	
	DTG+ABC+3TC	308	5 (1.6)								
<i>Non-ISR TRAEs, week 48, subjects (%)</i>	LA CAB+RVP	308	88 (28.6)	25.97	20.43; 31.18	RR: 11.00	5.43; 22.29	<0.0001	ITT-E population. Our calculations based on published data.	Swindells 2020 [6]	
	DTG+ABC+3TC	308	8 (2.6)								
<i>ISR TRAEs, grade 3-4, week 48, subjects (%)</i>	LA CAB+RVP	308	10 (3.2)	3.23	0.89; 5.52	RR: 11.00	1.43; 84.69	0.0213	ITT-E population. Our calculations based on published data. ISRs were defined as injection site pain, grade 3.	Swindells 2020 [6]	
	DTG+ABC+3TC	308	0 (0.0)								
<i>HIVTSQs, change from baseline, week 44</i>	LA CAB+RVP	277	6.12 (5.21; 7.03)	5.68	4.37; 6.98	<0.001	NA	NA	NA	As published, data for week 44. Between group difference was analysed using a covariance model, covariates included treatment, age, baseline third agent class, sex at birth, and race and baseline score value. Score range 0 to 66.	Swindells 2020 [6]
	DTG+ABC+3TC	285	0.44 (-0.48; 1.37)								

Results of ATLAS						
SF-12, MCS, adjusted change from maintenance baseline	LA CAB+RVP	0.64 (-0.64; 1.91)				As published. Lacking numbers are not available. Murray 2020 [8]
	DTG+ABC+3TC		NA	NA	NA	
SF-12, PCS, adjusted change from maintenance baseline	LA CAB+RVP	0.70 (-0.11; 1.51)				Adjusted mean is the estimated mean change from maintenance baseline. ANCOVA model included the covariates baseline score, sex at birth, age, race (white, non-white), and third agent class (INI, PI, NNRTI). P-values for the adjusted mean change are 0.327 for the MCS domain and 0.092 for the PCS domain
	DTG+ABC+3TC		NA	NA	NA	

Table 18

Results of ATLAS-2M											
Trial name:		ATLAS-2M									
NCT number:		NCT03299049									
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation	References
				Difference	95% CI	P value	Difference	95% CI	P value		
<i>Viral suppression, week 48, subjects (%)</i>	LA CAB+RVP Q2M	522	492 (94.3)	0.75	-2.19; 3.69		RR: 1.01	0.98; 1.04	0.6114	ITT-E population. Our calculations based on published unadjusted data	Overton 2020 [9]
	LA CAB+RPV Q1M	523	489 (93.5)								
<i>Viral suppression, week 48, subjects (%), adjusted</i>	LA CAB+RVP Q2M	522	492 (94.3)	0.8	-2.1; 3.7					As published. CMH stratified analysis adjusting for previous LA CAB+RPV exposure (0, 1–24, or >24 weeks).	Overton 2020 [9]
	LA CAB+RPV Q1M	523	489 (93.5)								
<i>CVF, week 48, subjects (%)</i>	LA CAB+RVP Q2M	522	8 (1.5)	1.15	-0.14; 2.43		RR: 4.01	0.86; 18.78	0.0782	ITT-E population. Our calculations based on published data	Overton 2020 [9]
	LA CAB+RPV Q1M	523	2 (0.4)								
<i>Resistance, week 48, subjects (%)</i>	LA CAB+RVP Q2M	522	7 (1.3)	0.96	-0.28; 2.19		RR: 3.51	0.73; 16.80	0.1165	ITT-E population. Our calculations based on published data	Overton 2020 [9]
	LA CAB+RPV Q1M	523	2 (0.4)								

Results of ATLAS-2M										
<i>Resistance excl. baseline mutations, week 48, subjects (%)</i>	LA CAB+RVP Q2M	522	2 (0.4)	0.00	-0.91; 0.91	RR: 1.00	0.14; 7.09	0.9985	ITT-E population. Our calculations based on published data. For this analysis, subjects with HIV-1 DNA mutations at baseline were excluded.	Overton 2020 [9]
	LA CAB+RPV Q1M	523	2 (0.4)							
<i>AEs leading to discontin., week 48, subjects (%)</i>	LA CAB+RVP Q2M	522	12 (2.3)	-0.19	-2.10; 1.73	RR: 0.93	0.43; 2.01	0.8434	ITT-E population. Our calculations based on published data	Overton 2020 [9]
	LA CAB+RPV Q1M	523	13 (2.5)							
<i>Non-ISR TRAEs, week 48, subjects (%)</i>	LA CAB+RVP Q2M	522	109 (20.9)	-3.02	-8.06; 2.04	RR: 0.87	0.70; 1.10	0.2424	ITT-E population. Our calculations based on unpublished data from CSR.	CSR [22]
	LA CAB+RPV Q1M	523	125 (23.9)							
<i>ISR TRAEs, grade 3-4, week 48, subjects (%)</i>	LA CAB+RVP Q2M	522	11 (2.1)	-1.72	-3.82; 0.40	RR: 0.55	0.27; 1.14	0.1075	ITT-E population. Our calculations based on unpublished data from CSR.	CSR [22]
	LA CAB+RPV Q1M	523	20 (3.8)							

Results of ATLAS-2M											
<i>HIVTSQc, change from baseline, week 48</i>	LA CAB+RPV Q2M	380	28.9 (28.0; 29.7)							As listed in CSR. The analysis includes only subjects who received oral treatment prior to ATLAS-2M. Adjusted mean is the estimated mean change score in each treatment calculated from an ANCOVA model including the covariates: Sex at birth (female, male), age (<50, ≥50 years), race (white, non-white) and prior exposure to CAB+RPV (0, ≥1 weeks)	CSR [22]
				1.5	0.3; 2.7	0.0143	NA	NA	NA		
	LA CAB+RPV Q1M	382	27.3 (26.5; 28.2)								

Table 19

Results of LATTE-2											
Trial name:		LATTE-2									
NCT number:		NCT02120352									
Outcome	Study arm	N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation	References
				Difference	95% CI	P value	Difference	95% CI	P value		
<i>Viral suppression, week 48, subjects (%)</i>	LA CAB+RPV Q2M	115	106 (92.2)	2.89	-6.27; 13.32		RR: 1.03	0.93; 1.15	0.5531	ITT-E population. Our calculations based on published unadjusted data	Margolis 2017 [10]
	CAB+ABC+3TC	56	50 (89.3)								
<i>Viral suppression, week 96, subjects (%)</i>	LA CAB+RPV Q2M	115	108 (93.9)	9.98	-0.34; 21.15		RR: 1.12	0.99; 1.27	0.0749	ITT-E population. Our calculations based on published unadjusted data	Margolis 2017 [10]
	CAB+ABC+3TC	56	47 (83.9)								
<i>CVF, week 48, subjects (%)</i>	LA CAB+RPV Q2M	115	2 (1.7)	-0.05	-6.38; 4.62		RR: 0.97	0.09; 10.51	0.9826	ITT-E population. Our calculations based on published unadjusted data	Margolis 2017 [10]
	CAB+ABC+3TC	56	1 (1.8)								
<i>CVF, week 96, subjects (%)</i>	LA CAB+RPV Q2M	115	2 (1.7)	-0.05	-6.38; 4.62		RR: 0.97	0.09; 10.51	0.9826	ITT-E population. Our calculations based on published unadjusted data	Margolis 2017 [10]
	CAB+ABC+3TC	56	1 (1.8)								

Results of LATTE-2										
<i>Resistance, week 48, subjects (%)</i>	LA CAB+RPV Q2M	115	2 (1.7)	0.84	-5.55; 5.61	RR: 1.49	0.16; 13.99	0.7285	ITT-E population. Our calculations based on published unadjusted data	Margolis 2017 [10]
	CAB+ABC+3 TC	56	0 (0.0)							
<i>Resistance, week 96, subjects (%)</i>	LA CAB+RPV Q2M	115	2 (1.7)	0.84	-5.55; 5.61	RR: 1.49	0.16; 13.99	0.7285	ITT-E population. Our calculations based on published unadjusted data	Margolis 2017 [10]
	CAB+ABC+3TC	56	0 (0.0)							
<i>AEs leading to discont., week 48, subjects (%)</i>	LA CAB+RPV Q2M	115	1 (0.9)	-0.92	-6.99; 3.51	RR: 0.49	0.03; 7.64	0.6085	ITT-E population. Our calculations based on published unadjusted data	Margolis 2017 [10]
	CAB+ABC+3TC	56	1 (1.8)							
<i>AEs leading to discont., week 96, subjects (%)</i>	LA CAB+RPV Q2M	115	2 (1.7)	-0.05	-6.38; 4.62	RR: 0.97	0.90; 10.51	0.9826	ITT-E population. Our calculations based on published unadjusted data	Margolis 2017 [10]
	CAB+ABC+3TC	56	1 (1.8)							
<i>Non-ISR TRAEs, subjects (%)</i>									Data not available, neither for week 48 nor week 96	
<i>ISR TRAEs, grade 3-4, week 96, subjects (%)</i>	LA CAB+RPV Q2M	115	8 (7.0)	5.97	-1.67; 11.81	RR: 4.46	0.58; 34.38	0.1511	ITT-E population. Our calculations based on published unadjusted data (Data not available for week 48)	Margolis 2017 [10]
	CAB+ABC+3TC	56	0 (0.0)							

Results of LATTE-2

<i>HIVTSQs, week 96, median score (1. and 3. quartiles)</i>	LA CAB+RPV Q2M	108	65 (60.5; 66)	<0.001	Data adjusted for baseline scores not available. However, baseline scores were similar in the two groups. Comparisons made using the Wilcoxon rank sum test. Score range is 0 to 66.	Murray 2019 [11]
	CAB+ABC+3TC	46	60 (56; 64)			

7.4 Results per PICO

Table 20

Results referring to clinical question 1								
Results per outcome:								
	Studies included in the analysis	Absolute difference in effect			Relative difference in effect			Methods used for quantitative synthesis
		Difference	CI	P value	Difference	CI	P value	
<i>Viral suppression, week 48</i>	FLAIR ATLAS-2M	1.107	-3.897; 6.111	NA	RR: 1.012	0.959; 1.067	0.665	Indirect analysis. For details, see appendix 7.2
<i>Viral suppression, week 96</i>	LATTE-2	9.98	-0.34; 21.15	NA	RR: 1.119	0.989; 1.266	0.0749	Direct analysis based on data from LATTE-2 [10]. Corresponds to the results shown in Table 19 .
<i>CVF, week 48</i>	FLAIR ATLAS-2M	1.150	-0.908; 3.209	NA	RR: 4.008	0.436; 36.830	0.220	Indirect analysis. For details, see appendix 7.2
<i>CVF, week 96</i>	LATTE-2	-0.05	-6.38; 4.62	NA	RR: 0.974	0.090; 10.514	0.9826	Direct analysis based on data from LATTE-2 [10]. Corresponds to the results shown in Table 19 .
<i>Resistance, week 48</i>	FLAIR ATLAS-2M	1.665	-0.111; 3.442	NA	RR: 10.520	0.674; 164.177	0.093	Indirect analysis. For details, see appendix 7.2

Results referring to clinical question 1								
<i>Resistance, excl. baseline mutations, week 48</i>	FLAIR ATLAS-2M	0.707	-0.862; 2.277		RR: 3.006	0.152; 59.586	0.470	
<i>Resistance, week 96</i>	LATTE-2	0.84	-5.55; 5.61		RR: 1.487	0.158; 13.986	0.7285	Direct analysis based on data from LATTE-2 [10]. Corresponds to the results shown in Table 19.
<i>AEs leading to discontinuation, week 48</i>	FLAIR ATLAS-2M	1.580	-1.503; 4.663	NA	RR: 2.081	0.513; 8.441	0.305	Indirect analysis. For details, see appendix 7.2
<i>AEs leading to discontinuation, week 96</i>	LATTE-2	-0.05	-6.38; 4.62	NA	RR: 0.974	0.090; 10.514	0.9826	Direct analysis based on data from LATTE-2 [10]. Corresponds to the results shown in Table 19.
<i>Non-ISR TRAEs, week 48</i>	FLAIR ATLAS-2M	15.002	6.944; 23.060	NA	RR: 2.465	1.559; 3.898	<0.0001	Indirect analysis. For details, see appendix 7.2
<i>ISR TRAEs, grade 3-4, week 48</i>	FLAIR ATLAS-2M	2.143	-1.040; 5.325	NA	RR: 6.613	0.763; 57.281	0.086	Indirect analysis. For details, see appendix 7.2
<i>ISR TRAEs, grade 3-4, week 96</i>	LATTE-2	5.97	-1.67; 11.81	NA	RR: 4.462	0.579; 34.376	0.1511	Direct analysis based on data from LATTE-2 [10]. Corresponds to the results shown in Table 19.

Results referring to clinical question 1

<i>HIVTSQc, week 48</i>	FLAIR ATLAS-2M	5.600	3.794; 7.406	<0.0001	NA	NA	NA	Indirect analysis. For details, see appendix 7.2
-----------------------------	-------------------	-------	--------------	---------	----	----	----	--

8. References

1. European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics for Vocabria (cabotegravir). 2020.
2. European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics for Rekambys (rilpivirine). 2020.
3. Medicinrådet. Medicinrådets protokol for vurdering af cabotegravir/rilpivirin til behandling af HIV-1-infektion. Dokumentnr. 98781. Version 1.0. 7. december 2020.
4. Orkin C, Arasteh K, Górgolas Hernández-Mora M, Pokrovsky V, Overton ET, Girard PM, *et al.* Long-acting cabotegravir and rilpivirine after oral induction for HIV-1 infection. *N Engl J Med.* 2020;382(12):1124-35.
5. Orkin C, Oka S, Philibert P, Brinson C, Bassa A, Gusev D, *et al.* Long-acting cabotegravir + rilpivirine for treatment in adults with HIV-1 infection: Week 96 results of the randomized, open-label, phase 3 FLAIR study. *Lancet.* Accepted for publication.
6. Swindells S, Andrade-Villanueva JF, Richmond GJ, Rizzardini G, Baumgarten A, Masiá M, *et al.* Long-acting cabotegravir and rilpivirine for maintenance of HIV-1 suppression. *N Engl J Med.* 2020;382(12):1112-23.
7. Rizzardini G, Overton ET, Orkin C, Swindells S, Arasteh K, Gorgolas Hernandez-Mora M, *et al.* Long-acting injectable cabotegravir + rilpivirine for HIV maintenance therapy: Week 48 pooled analysis of phase 3 ATLAS and FLAIR trials. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2020;85(4):498-506.
8. Murray M, Antela A, Mills A, Huang J, Jäger H, Bernal E, *et al.* Patient-reported outcomes in ATLAS and FLAIR participants on long-acting regimens of cabotegravir and rilpivirine over 48 weeks. *AIDS Behav.* 2020.
9. Overton ET, Richmond G, Rizzardini G, Jaeger H, Orrell C, Nagimova F, *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.* 2021;396(10267):1994-2005.
10. Margolis DA, Gonzalez-Garcia J, Stellbrink HJ, Eron JJ, Yazdanpanah Y, Podzamczar D, *et al.* Long-acting intramuscular cabotegravir and rilpivirine in adults with HIV-1 infection (LATTE-2): 96-week results of a randomised, open-label, phase 2b, non-inferiority trial. *Lancet.* 2017;390(10101):1499-510.
11. Murray M, Pulido F, Mills A, Ramgopal M, LeBlanc R, Jaeger H, *et al.* Patient-reported tolerability and acceptability of cabotegravir + rilpivirine long-acting injections for the treatment of HIV-1 infection: 96-week results from the randomized LATTE-2 study. *HIV Res Clin Pract.* 2019;20(4-5):111-22.
12. Takahashi Y, Nagata N, Shimbo T, Nishijima T, Watanabe K, Aoki T, *et al.* Upper gastrointestinal symptoms predictive of candida esophagitis and erosive esophagitis in HIV and non-HIV patients: An endoscopy-based cross-sectional study of 6011 patients. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(47):e2138.
13. Dikman AE, Schonfeld E, Srisarajivakul NC, Poles MA. Human immunodeficiency virus-associated diarrhea: Still an issue in the era of antiretroviral therapy. *Dig Dis Sci.* 2015;60(8):2236-45.
14. Kerrigan D, Mantsios A, Gorgolas M, Montes ML, Pulido F, Brinson C, *et al.* Experiences with long acting injectable ART: A qualitative study among PLHIV participating in a phase II study of cabotegravir + rilpivirine (LATTE-2) in the United States and Spain. *PLoS One.* 2018;13(1):e0190487.
15. Barfod TS, Sørensen HT, Nielsen H, Rodkjaer L, Obel N. 'Simply forgot' is the most frequently stated reason for missed doses of HAART irrespective of degree of adherence. *HIV Med.* 2006;7(5):285-90.
16. Glass T, Cavassini M. Asking about adherence - from flipping the coin to strong evidence. *Swiss Med Wkly.* 2014;144:w14016.
17. Ortego C, Huedo-Medina TB, Llorca J, Sevilla L, Santos P, Rodriguez E, *et al.* Adherence to highly active antiretroviral therapy (HAART): A meta-analysis. *AIDS Behav.* 2011;15(7):1381-96.

18. Llibre JM, Hung CC, Brinson C, Castelli F, Girard PM, Kahl LP, *et al.* Efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir-rilpivirine for the maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: Phase 3, randomised, non-inferiority SWORD-1 and SWORD-2 studies. *Lancet.* 2018;391(10123):839-49.
19. Trottier B, Lake JE, Logue K, Brinson C, Santiago L, Brennan C, *et al.* Dolutegravir/abacavir/lamivudine versus current art in virally suppressed patients (STRIVING): A 48-week, randomized, non-inferiority, open-label, phase IIIb study. *Antivir Ther.* 2017;22(4):295-305.
20. van Wyk J, Ajana F, Bisshop F, De Wit S, Osiyemi O, Portilla J, *et al.* Efficacy and safety of switching to dolutegravir/lamivudine fixed-dose two-drug regimen versus continuing a tenofovir alafenamide-based three- or four-drug regimen for maintenance of virologic suppression in adults with HIV-1: Phase 3, randomized, non-inferiority TANGO study. *Clin Infect Dis.* 2020;71(8):1920-29
21. Petersen A, Cowan SA, Nielsen J, Fischer TK, Fonager J. Characterisation of HIV-1 transmission clusters and drug-resistant mutations in Denmark, 2004 to 2016. *Euro Surveill.* 2018;23(44).
22. ViiV Healthcare Group of Companies. Clinical Study Report for ALAS-2M. Data on file. 2019.
23. 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.
24. Ware JE, Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care.* 1992;30(6):473-83.
25. Huo T, Guo Y, Shenkman E, Muller K. Assessing the reliability of the short form 12 (SF-12) health survey in adults with mental health conditions: A report from the wellness incentive and navigation (WIN) study. *Health Qual Life Outcomes.* 2018;16(1):34.
26. Medicinrådet. Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser. Version 2.6. 2020.
27. European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics for Edurant. October 2019.
28. Sundhedsstyrelsen. Specialevejledning for Intern medicin: Infektionsmedicin. 2018.
29. Agresti, Caffo. Simple and effective confidence intervals for proportions and differences of proportions result from adding two successes and two failures. *Amer Statist.* 2000;54(4):280-8.
30. 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):683-91.

Omkostnings- og budgetkonsekvens analyse til vurdering af injektionsbehandling med cabotegravir/rilpivirin til patienter med hiv- 1-infektion.

Teknisk dokument – Ansøgning til Medicinrådet

Kontaktperson:

Nikoline Vestergaard Dich

Health Economist

Tel. direct: +45 24699127

Mail: nikoline.x.vestergaarddich@gsk.com

Indholdsfortegnelse

Oversigt over tabeller og figurer	3
Forkortelser	3
Baggrund	5
Klinisk spørgsmål	5
Metode	5
Formål.....	6
Introduktion.....	6
Cabotegravir/rilpivirin	6
Bivirkningsprofil.....	7
Nuværende behandling.....	7
Population	8
Medicinrådets kliniske spørgsmål	8
Komparator.....	8
Metode	9
Modelbeskrivelse.....	9
Perspektiv	9
Tidshorisont	9
Antagelser	9
Ressourceforbrug og omkostninger	11
Estimering af ressourceforbrug	11
Estimering af omkostninger	12
Følsomhedsanalyse	13
Resultat af omkostningsanalyse	14
Omkostningsanalyse.....	14
Følsomhedsanalyse	18
Budgetkonsekvens analyse.....	18
Diskussion.....	21

Oversigt over tabeller og figurer

Tabel 1: Basisantagelser for base case inkluderet i analysen.....	11
Tabel 2: Enhedsomkostninger brugt til estimering af omkostninger forbundet med behandling med LA CAB+RPV.....	13
Tabel 3: Lægemedelpriser for CAB+RPV og komporatorer. Priser er angivet i AIP.....	14
Tabel 4: Lægemedelpris for oral lead-in fase. Priserne er angivet i AIP.....	14
Tabel 5: Ressourceforbrug og personaleomkostninger forbundet med LA CAB+RPV.	15
Tabel 6: Ressourceforbrug og personaleomkostninger forbundet med standard behandling Triumeq.	15
Tabel 7: Øvrige omkostninger forbundet med behandling med LA CAB+RPV.....	16
Tabel 8: Øvrige omkostninger forbundet med standard behandling, Triumeq.	16
Tabel 9: Totale årlige omkostninger forbundet med intervention og komporator.	16
Tabel 10: Medicinrådet lægemiddelrekommendation og behandlingsvejledning for naive patienter med hiv-1-infektion.	18
Tabel 11: Resultat af følsomhedsanalyse på hjemmebehandling med LA CAB+RPV.....	18
Tabel 12: Estimerede antal patienter i behandling med LA CAB+RPV, hvis den nye behandling anbefales som standard behandling over en 5 årige periode.	19
Tabel 13: Årlige omkostninger til behandling, hvis CARLA anbefales som standard behandling.	19
Tabel 14: Årlige omkostninger til behandling , hvis CARLA ikke anbefales som standard behandling.	20
Tabel 15:Estimat af budgetkonsekvens over en 5 årig periode, med inkludering af oral lead-in fase. Budgetkonsekvens er beregnet i DKK.	20

Forkortelser

AE – Adverse Event (bivirkninger)

AIDS – Acquired immunodeficiency syndrome

AIP – Apotekets indkøbspris

ART – Antiretroviral behandling

BEGR – Må kun udleveres til sygehuse

CAB – cabotegravir

DNA – Deoxyribonukleinsyre

Hiv-1 – Human immundefektvirus type 1

INSTI – Integrase strand transfer inhibitor

ISR – injection site reaction (injektionsrelaterede reaktion)

LA – long acting (langtidsvirkende)

NRTI – Nukleosid reverse transkriptase inhibitor

NNRTI – Non Nukleosid reverse transkriptase inhibitor

QoL – Quality of life (livskvalitet)

RNA – Ribonukleinsyre

RPV – rilpivirin

SPC – Summary of Product Characteristics (produktresumé)

TRAE – Treatment Related Adverse Events (behandlingsrelaterede bivirkninger)

Baggrund

Gsk modtog protokollen fra Medicinrådet mandag d. 07-12-2020, for evaluering af injektionsbehandling med cabotegravir og rilpivirin for patienter med hiv-1-infektion. Den tekniske rapport har til formål at fremhæve omkostninger og ressourcer forbundet med det nye behandlingsalternativ for patienter med hiv-1-infektion. Protokollen indeholdte ét klinisk spørgsmål.

Klinisk spørgsmål

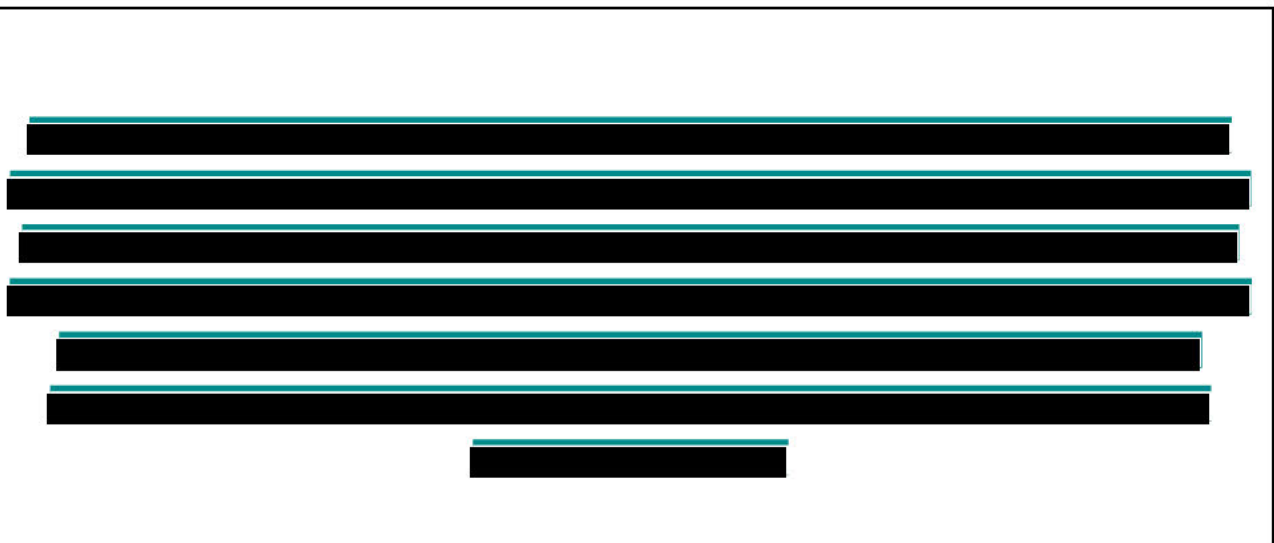
Hvilken værdi har cabotegravir/rilpivirin givet som injektionsbehandling sammenlignet med to NRTI'er og et tredje stof for behandlingserfarne patienter med hiv-1-infektion?

Voksne behandlingserfarne patienter med hiv-1-infektion og hiv-1 RNA <50 kopier/ml uden påvist eller mistænkt viral resistens til gruppen af integrasehæmmere og rilpivirin (eller NRTI'ere fraset K103N).

Intramuskulære injektioner med 600 mg cabotegravir og 900 mg rilpivirin hver anden måned forudgået af oral tablet behandling med 30 mg cabotegravir og 25 mg rilpivirin i 4 uger.

Metode

En simple omkostningsmodel er udarbejdet for injektions behandling med cabotegravir og rilpivirin. Modellen tager et begrænset samfundsperspektiv. Der er i modellen inkluderet direkte omkostninger i form af lægemiddelomkostninger og administrationsomkostninger, samt indirekte omkostninger i form af transport og patientforbrug. Omkostninger og ressourceforbrug er gjort op over en 12 måneders periode.



Formål

Formålet med denne økonomiske analyse er at vise omkostninger forbundet med langtidsvirkende behandling med Cabotegravir og Rilpivirin, sammenlignet med nuværende oral antiretroviral behandling. Analysen vil belyse de omkostninger der er forbundet med det nye behandlingsregime til virologisk supprimerede HIV-1 patienter. Der vil ydermere være en samlede årlig analyse af budgetkonsekvenser.

Introduktion

HIV er infektion med Human Immundefekt Virus type 1 (HIV-1), HIV-1 overføres primært via seksuel kontakt. HIV angriber immunsystemet ved at inficere CD4-celler (også kendt som CD-4 positive T-hjælper lymfocytter), disse er hvide blodlegemer som udgør en vigtig del af immunsystemet. Hvis ikke HIV behandles vil virussen over tid ødelægge kroppens CD4-celler og antallet af disse vil falde. Dette medfører en gradvis svækkelse af den inficerede persons immunforsvar og kan resultere i at personen udvikler acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), som er en dødelig sygdom.(1)

Der findes to typer af hiv, type 1 og type 2. I Danmark udgøres hiv-patientpopulationen overvejende af hiv-1-infektion. Der registreres hvert år ca 200-300 nye tilfælde af HIV-1 infektion i Danmark. Incidensen af HIV har i en årrække været stabilt, men har de senste år været faldende(2). I 2018 blev kun 159 diagnosticeret med diagnosen HIV. Herudover blev 59 personer, som allerede var diagnosticeret i udlandet, anmeldt i Danmark(2). Ifølge statens serum institut (SSI) levede der i 2018 ca. 6.500 personer med HIV i Danmark. Det estimeres at 5.900 patienter i Danmark lever med en HIV diagnose(2).

Cabotegravir/rilpivirin

Cabotegravir og Rilpivirin (LA CAB+RPV) er en ny, langtidsvirkende behandling indiceret til længerevarende behandling af behandlingserfarne voksne patienter med hiv-1-infektion. Behandlingen er godkendt til voksne 18+ der er virologisk supprimeret (HIV-1 RNA <50 copies/mL) og som ikke er kendt for, eller mistænkt for resistens til hverken Cabotegravir eller Rilpivirin.

Det nye regime består af langtidsvirkende injicerbare formuleringer af Cabotegravir og Rilpivirin. Cabotegravir er en integrase hæmmere (INSTI) og er en analog af dolutegravir. Rilpivirin er en non-nukleosid revers transkriptase-inhibitor (NNRTI). Cabotegravir virker ved at hæmme aktiviteten af hiv-integrase proteinet og forhindrer herved at hiv-DNA integreres i patientens DNA. Rilpivirin virker ved at hæmme proteinet hiv-revers-transkriptase og er i stand til at omsætte det virale RNA til DNA.

Forud for opstart af behandling med langtidsvirkende LA CAB+RPV, vil patienten modtage oral behandling med cabotegravir og rilpivirin med henholdsvis 30 mg og 25 mg. Den langtidsvirkende behandling består af to injektioner med henholdsvis 600 mg CAB og 900 mg RPV, injektionerne gives intramuskulært i glutealmusklen hver anden måned.

Rilpivirin har allerede markedsføringstilladelse som enkeltstofstablet til behandling af behandlingsnaive patienter i 3-stofskombination(3). Rilpivirin bruges i klinisk praksis til behandling af behandlingserfarne patienter.

Bivirkningsprofil

Et skift fra oral behandling til injektionsbehandling indebærer en ny type af behandlingsrelaterede bivirkninger (TRAE) fra injektionsstedet, også kaldet injektionsrelaterede reaktioner (ISR), der kun er relevante for injektionsbehandling. Injektionsrelaterede bivirkninger var generelt milde grad 1 hos størstedelen (70%-75%) af patienterne. Den mest udbredte ISR var smerter ved injektionsstedet, medianvarigheden af disse hændelser var tre dage. Andelen af patienter der indrapportede ISR faldt over tid.

Studierne ATLAS, FLAIR og LATTE er udført på behandlingserfarne patienter, der gennemsnitligt har været i peroral behandling 3-4 år. I studierne så man, at den nye injektionsbehandling LA CAB+RPV introducerede nye bivirkninger, sammenlignet med den perorale arm i studierne. Det er en velkendt ricisi, at når der gives et nyt lægemiddel uanset dispenseringsform, er der en mulighed for ny lægemiddelrelaterede toksicitet(4). Incidensen af bivirkninger grad 3 og 4 er lav og indebærer overvejende forøget levertal. Ved ophør med behandlingen stabiliseredes patienternes levertal.

Nuværende behandling

HIV-infektion behandles i dag med daglig oral antiretroviral behandling (ART). Målet med behandlingen er at opnå umålelige mængder af HIV-virus i blodet og dermed forhindre, at patienten udvikler aids. Samtidig er umålelig virusmængde i blodet vigtigt for at den inficerede ikke smitter andre.

Hiv anses i dag for at være en kronisk sygdom. Der har siden 1995 været effektiv behandling tilgængelig mod hiv. Hiv-1-infektion behandles med en kombination af flere antiretrovirale lægemidler. Disse lægemidler virker ved at hæmme proteiner i hiv virus og derved undgås det, at virus replikerer og spreder

sig til nye CD-4 celler og svækker immunsystemet(5). Behandling af hiv er ikke helbredende, der vil fortsat være virus i kroppen. Behandling af hiv forventes derfor at være livslang.

Behandling af hiv i Danmark består i dag af en kombination af to nukleosid-revers-transkriptasehæmmere (NRTI'ere) og et tredje stof, som enten er non-nukleosid-revers-transkriptasehæmmer (NNRTI), proteasehæmmer eller integrasehæmmer(5)(6). Det senste år er to-stofsbehandling med dolutegravir/lamivudin blevet en del af behandlingsregimet i Danmark(1)(3). Kombinationen af behandling varierer fra patient til patient. Flere patienter vil skifte regime under behandlingsforløbet, hvis der optræder resistensudvikling til tidligere behandling, bivirkninger eller interaktion med andre lægemidler eller hvis patienten har problemer med adhærens(5).

Population

Fagudvalget forventer at omkring 2-5% af behandlingserfarne hiv-patienter vil være kandidater til behandling med LA CAB+RPV, grundet udfordringer med de nuværende behandlingstilbud. Denne gruppe består af patienter, som oplever væsentlige udfordringer eller gener ved nuværende oral tablet behandling, der medfører behandlingsrelateret nedsat livskvalitet, dårlig compliance eller generende bivirkninger. LA CAB+RPV kan også være relevant for patienter, der er i behandling for andre sygdomme og derfor tager meget medicin.

Medicinrådets kliniske spørgsmål

Hvilken værdi har cabotegravir/rilpivirin givet som injektionsbehandling sammenlignet med to NRTI'er og et tredje stof for behandlingserfarne patienter med hiv-1-infektion?

Population: Voksne behandlingserfarne patienter med hiv-1-infektion og hiv-1 RNA <50 kopier/ml uden påvist eller mistænkt viral resistens til gruppen af integrasehæmmere og Rilpivirin (eller NRTI'ere fraset K103N).

Intervention: Intramuskulære injektioner med 600 mg cabotegravir plus 900 mg rilpivirin hver anden måned forudgået af oral behandling med 30 mg cabotegravir plus 25 mg rilpivirin i 4 uger.

Komparator

Medicinrådet har i protokollen beskrevet komparator som standardbehandling med to NRTI'er og et tredje stof. Der er i den økonomiske model valgt at inkludere Triumeq som komparator, da dette er komparator i

det kliniske studie FLAIR(5) og opfylder kravene for komparator beskrevet af medicinrådet. Modellen er bygget op, således at komparator kan udskiftes med en anden fra den nuværende behandlingsvejledning.

Metode

Modelbeskrivelse

GSK har udarbejdet en simple omkostningsmodel for behandling med LA CAB+RPV. Beregningerne inkluderer både direkte og indirekte omkostninger forbundet med behandlingen, jævnfør Medicinrådets metodevejledning. Der er taget udgangspunkt i SPC'et for de valgte lægemidler inkluderet i modellen, i forhold til dosering og administration. Lægemiddelpriser er angivet i apotekets indkøbspris (AIP), jævnfør medicinrådets metodevejledning(9).

Perspektiv

Analysen tager et begrænset samfundsperspektiv. Der er i analysen inkluderet direkte og indirekte omkostninger i form af lægemiddelomkostninger, administrationsomkostninger, personaleomkostninger, samt patient- og transport omkostninger.

Tidshorizont

Der er i analysen inkluderet en 12 måneders tidshorizont. Ressourceforbrug og omkostninger forbundet med 12 måneders behandling er gjort op. Der er kun meromkostninger forbundet med det første års behandling i form af en oral lead-in fase med tablet behandling med Rlpivirin og Cabotegravir, det er derfor vurderet at en 12 måneders tidshorizont fanger alle omkostninger forbundet med behandlingen. Baseret på dette er det ikke fundet relevant at inkludere en større tidshorizont, da ressourceforbrug og omkostninger stabiliseres efter første års behandling og vil derfor være de samme de efterfølgende år.

Antagelser

I de pivotale fase 3-studier ATLAS og FLAIR (7,8) har behandling med LA CAB+RPV demonstreret sammenlignelig ikke-inferiør effekt, sammenlignet med daglig oral ART regimer. Grundet dette har GSK valgt at antage at effekten af det nye behandlingsregime og nuværende orale behandlingsregimer, kan sidestilles. Der er på baggrund af dette udarbejdet en simple omkostningsmodel, der udelukkende analyserer omkostninger forbundet med det nye behandlingsregime.

Baseret på klinisk ekspertvurdering antages det at alle patienter, som opstartes i behandling med LA CAB+RPV skifter fra et oralt ART regime. Det er altså behandlingserfarne patienter, som fagudvalget også udpeger i protokollen, der er tale om.

Skift fra oral behandling til injektionsbehandling kan medføre AEs fra injektionsstedet (ISR), der kun er relevant for behandling med LA CAB+RPV. Der er ikke observeret en signifikant forskel i proportionen af ISR behandlingsrelaterede AEs grad 3-4, sammenlignet med oral behandling. Det samme gør sig gældende for behandlingsrelaterede AEs der ledte til afbrydelse af studie. Der blev i studierne FLAIR, ATLAS og LATTE rapporteret behandlingsrelaterede bivirkninger hos henholdsvis, 3,2%, 4,2% og 0,9% af patienterne sammenlignet med oral behandling, 1,4%, 1,6% og 1,8%. Der blev ikke vist en statistisk signifikant forskel mellem injektionsbehandling og standard oral tablet behandling i behandlingsrelaterede AE. Eksperter i infektionsmedicin er adspurgt i forhold til forløb og behandling for patienter med injektionsrelaterede bivirkninger, på baggrund af svar fra klinikere vurderes det, at der ikke vil være nogle omkostninger forbundet med behandling af injektionsrelaterede bivirkninger og de er derfor ikke inkluderet i analysen.

Der er i analysen anvendt en tidshorisont på 12 måneder. Dette er gjort da omkostninger og ressourceforbrug forbundet med behandling med LA CAB+RPV vil være konstante, efter det første års behandling. Der vil de efterfølgende år ikke være meromkostninger i forbindelse med opstartsfasen med oral behandling. GSK har valgt ikke at inkludere følsomhedsanalyser i den økonomiske analyse, da den forsimplede model og begrænsede tidshorisont, ikke giver anledning til de store usikkerheder i estimerne. Der er dog inkluderet følsomhedsanalyse på hjemmebehandling, adspurgt af medicinerådet.

Triumeq består af dolutegravir + 2 NRTI'er. Dolutegravir er en integrasehæmmer, der er anbefalet som førstelinie behandling i Danmarks behandlingsvejledning fra Medicinerådet samt i guidelines på tværs af verden til behandlingsnaive HIV positive patienter. Ydermere er Triumeq inkluderet som komparator i studiet FLAIR(5) som indgår i vurderingen af det nye behandlingsregime. Der er i modellen indlagt samtlige kombinationsbehandlinger fra den nuværende behandlingsvejledning udarbejdet af medicinerådet(3).

Basisantagelser for base-case inkluderet i analysen er summeret i Tabel 1.

Basisantagelser	Base-case
Modeltype	Simple omkostningsmodel
Tidshorisont	12 måneder
Perspektiv	Begrænset samfundsperspektiv
Diskonteringsrate	Er ikke inkluderet, da tidshorisonten kun er 12 måneder.
Inkluderede omkostninger	Lægemiddel -, administrations -, patient- og transportomkostninger.
Dosering	Injection med 600 mg cabotegravir + 900 mg rilpivirin. Tablet med oral cabotegravir 25 mg og rilpivirin (Eduvant) 30 mg

Behandlingslinje	Behandlingerfarne patienter
Bivirkninger	Nej
Følsomhedsanalyse	Nej
Komparator	Triumeq (Dolutegravir/Lamivudin/Abacavir)

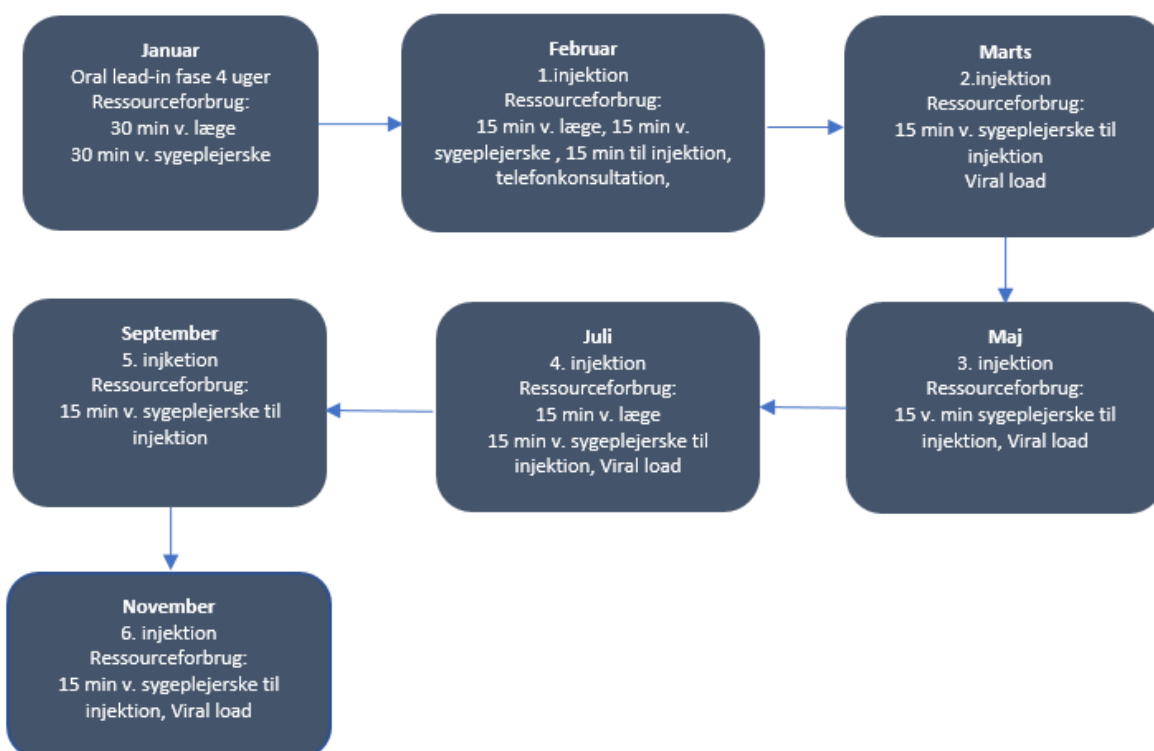
Tabel 1: Basisantagelser for base case inkluderet i analysen.

Ressourceforbrug og omkostninger

Estimering af ressourceforbrug

Behandling med LA CAB+RPV består af en injektion med cabotegravir og en med rilpivirin hver 2 måned.

Der er ved opstart med LA CAB+RPV en 4 ugers oral lead-in fase, hvor patienten skal have oral tablet behandling med cabotegravir og rilpivirin. Efter oral lead-in vil patienten opstartes i injektionsbehandling. I forbindelse med opstart vil patienten modtage anden injektion en måned efter den første, hvorefter patienten overgår til injektion hver anden måned. I Figur 1 er et patientforløb med start i Januar måned illustreret, i figuren ses ressourceforbrug forbundet med behandling.



Figur 1: Ressourceforbrug forbundet med det nye behandlingsregime og administrationsform.

Estimering af omkostninger

De direkte omkostninger forbundet med LA CAB+RPV er estimeret med udgangspunkt i defineret ressourceforbrug illustreret i Figur 1. Lægemiddelomkostninger er estimeret ved brug af AIP pris for intervention og valgte komporatorer. Medicinrådets' værdisætning af enhedsomkostninger er brugt i estimeringen af ressourceforbruget forbundet med injektion med LA CAB+RPV(10). DRG takster for 2021 er brugt til estimering af omkostninger forbundet med telefonkonsultation, efter opstart af ny behandling(11).

Opgørelse af enhedsomkostninger og mængder

Omkostninger til ressourcerforbrug forbundet med den nye administrationsform er defineret jævnfør Medicinrådets' værdisætning af endhedsomkostninger, hvor timeløn for sundhedspersonale er defineret(10). Der er taget udgangspunkt i behandlingsforløb som også illustreret i Figur 1.

Injektionsbehandling er forbundet med ekstra besøg, da behandlingen skal administreres af sundhedsfagligt personale på hospitalet. Der er i forbindelse med opstart af behandling en konsultation med både en læge (overlæge, løntrinaflønnede, ikke ledende) og en sygeplejerske varighed af 30 minutter, hvor behandlingen gennemgås for patienten. Patienten skal have injektion hver anden måned, dette betyder 6 injektioner om året, disse af en varighed på 15 minutter. Der er i forbindelse med den første injektion afsat yderligere 15 minutter sygeplejerske tid foruden de 15 minutter der er afsat til injektionen, da der forventes at være et øget tidsforbrug i forbindelse med den første injektion. Ydermere er der omkostninger i forbindelse med rutinebesøg for at sikre, at behandlingen virker og patienten fortsat er supprimeret, samt for at imødekomme eventuelle uønskede hændelser i forbindelse med behandlingen. Patienten vil blive indkaldt til rutinemæssig kontrol i ambulatoriet på sygehuset 2 gange årligt, varighed af konsultation er 15 minutter. Patienter som opstartes i injektionsbehandling skal have taget viral load 5 gange i løbet af det første år. Viral load tages ved en blodprøve (Human immundefektvirus 1, RNA, 196D196A), denne er væsentlig for at kunne monitorere effekt og adhærens til behandlingen. Dette er to viral load blodprøver mere end for oral antiviral behandling. Patientomkostninger associerede med det nye behandlingsregime i form af transport til og fra hospitalet er inkluderet i analysen, disse er ligeledes beregnet jævnfør Medicinrådets' værdisætning af enhedsomkostninger(10). Omkostninger til konsultation ved læge er baseret på time-omkostning for en overlæge, løntrinaflønnet (ikke ledende). Omkostninger til sygeplejerske er baseret på time-omkostninger til en sygeplejerske, ligeledes for bioanalytiker. Samme metode er anvendt for opgørelse af omkostninger og ressourceforbrug for komparator. De anvendte enhedsomkostninger er illustreret i Tabel 2.

Ressourcetype	Antal	Varighed af konsultation	Time omkostning	Omkostninger forbundet med	Kilde
---------------	-------	--------------------------	-----------------	----------------------------	-------

				første års behandling	
Personaleressourcer				(10)	
Læge	2	15 minutter	1.316,00 kr	658,00 kr	
Læge	1	30 minutter	1.316,00 kr	658,00 kr	
Sygeplejerske	7	15 minutter	554,00 kr	969,50 kr	
Sygeplejerske	1	30 minutter	554,00 kr	277,00 kr	
Bioanalytiker	5	15 minutter	508,00 kr	635,00 kr	
Øvrige				(10)	
Transport	7	-		691,88 kr	
Tid brugt til injektion	7	15 minutter		313,25 kr	
Blodprøve (HIV viral load)	5	-		3.750 kr	(196D196A)
Telefonkonsultation	1	-		129,00 kr	

Tablet 2: Enhedsomkostninger brugt til estimering af omkostninger forbundet med behandling med LA CAB+RPV.

Følsomhedsanalyse

I protokollen udarbejdet af medicinerådet ønskes der inkluderet følsomhedsanalyse på hjemmebehandling med LA CAB+RPV. På baggrund af dette er der udarbejdet en følsomhedsanalyse på hjemmebehandling, hvor en udekørende sygeplejerske kører hjem til patienten. Det er valgt kun at inkludere følsomhedsanalyse på udekørende sygeplejerske, da CAP+RPV LA har en BEGR udleveringstilladelse, der gør at lægemidlet kun må udleveres fra hospitalet. Ydermere, står der i SPC'et at behandlingen skal administreres af en specialist. Der er på baggrund af dette ikke inkluderet følsomhedsanalyse på behandling i almen praksis.

Adspurgte klinikere vurderer, at patienten efter 2-3 injektioner vil være klar til at overgå til hjemmebehandling¹. Der skal dog gøres opmærksom på at dette er et skøn, som er behæftede med usikkerhed idet der er regionale forskelle i håndteringen af HIV-patienter. Dette skøn vurderes at være konservativt til den høje ende. En injektion vurderes at vare 30 min + transporttid. Det antages at der går 1 time fra sygeplejerske forlader afdelingen, til vedkommende er tilbage på afdelingen igen. Der er i følsomhedsanalysen inkluderet omkostninger og ressourceforbrug for både patient og sundhedsfagligt personale.

¹ * Navne på omtalte klinikere kan fås ved henvendelse til GSK.

Resultat af omkostningsanalyse

Omkostningsanalyse

Behandling med LA CAB+RPV består af injektion hver anden måned, patienten vil årligt modtage 6 behandlinger. Pris pr. pakning, samt årlige lægemiddelomkostninger for de to aktive stoffer er angivet i

Tabel 3. De årlige lægemiddelomkostninger forbundet med LA CAB+RPV og Triumeq er henholdsvis 95.319,00 kr og 84.165,53 kr.

Lægemiddelpriser	Pakning [mg]	Dosering	Pris pr. Pakning [DKK]	Pris pr. År [DKK]
LA Cabotegravir	600	1 injektion hver 2 måned	10.803,50	95.319,00
LA Rilpivirin	900	1 injektion hver 2 måned	5.083,00	
Tablet Triumeq	50+600+300	1 tablet dagligt	6.912,98	84.165,53

Tabel 3: Lægemiddelpriser for CAB+RPV og komparatorer. Priser er angivet i AIP.

Opstart af behandling med LA CAB+RPV består af en 4 ugers oral lead-in fase med cabotegravir og rilpivirin i tablet form. Omkostninger til lead-in fase er kun forbundet med opstart af behandling og er derfor angivet som en engangsomkostning. Samlede omkostninger til den orale lead-in er illustreret i Tabel 4.

Oral lead-in fase	Dose [mg]	Dose pr. måned	Samlet pris [DKK]
Tablet Cabotegravir	30	30	4.071,50
Tablet Rilpivirin	25	30	1.879,67
Total			5.951,17

Tabel 4: Lægemiddelpris for oral lead-in fase. Priserne er angivet i AIP.

Udover lægemiddelomkostninger er der omkostninger forbundet med den nye administrationsform. Injektion med LA CAB+RPV skal administreres af en sygeplejerske, som er tilknyttet ambulatoriet. Den nye administrationsform kræver at patienten møder op på hospitalet til behandling 6 gange årligt. Det årlige ressourceforbrug og årlige omkostninger forbundet med det nye behandlingsregime er illustreret i Tabel 5 tager udgangspunkt i Tabel 2.

Type	Antal besøg	Varighed	Opjusteret timeløn, jævnfør Amgros [DKK]	Omkostninger for 1 års behandling [DKK]
Lægebesøg	2	0,25	1.316	658
Lægebesøg	1	0,5	1.316	658
Sygeplejerske	7	0,25	554	969,50
Sygeplejerske	1	0,5	554	277
Bioanalytiker	5	0,25	508	635
Total				3.197,50

Tabel 5: Ressourceforbrug og personaleomkostninger forbundet med LA CAB+RPV.

Ressourceforbrug og omkostninger til personale er ligeledes opgjort og inkluderet for den valgte komparator. Der er taget udgangspunkt i behandlingsguidelines for orale behandlingsregimer til behandling af hiv-infektion. Dette dækker over en årlig kontrol hos en specialist på infektionsmedicinsk afdeling. Her vil lægen gennemgå patientens journal og blodprøver, samt spørge ind til hvordan det går patienten og om der er eventuelle bivirkninger til behandlingen, som der skal tages hånd om. Der er afsat konsultation hos en sygeplejerske på infektionsmedicinsk afdeling, som vil optage journal på patienten, samt gennemgår andre relevante ting i forbindelse med antiviral behandling og patientens velvære. Patienten vil her også få udleveret medicin. Der er indlagt ressourceforbrug til 3 blodprøver, der vil ikke være konsultation hos læge eller sygeplejerske i forbindelse med disse. Omkostninger og ressourceforbrug er illustreret i Tabel 6.

Type	Antal besøg	Varighed [Time]	Opjusteret timeløn, jævnfør Amgros [DKK]	Omkostninger for 1 års behandling [DKK]
Lægebesøg	1	0,25	1.316	329
Sygeplejerske	1	0,25	554	138,50
Bioanalytiker	3	0,25	508	381
Total				848,50

Tabel 6: Ressourceforbrug og personaleomkostninger forbundet med standard behandling Triumeq.

Udover ressourceforbrug og omkostninger til personale, er der i analysen også inkluderet patientomkostninger, samt omkostninger til telefonkonsultation og blodprøve (viral load). Patient og transportomkostninger er beregnet jævnfør Medicinrådets' værdisætning af enhedsomkostninger (10). omkostninger til tidsforbrug i forbindelse med viral load er opgjort jævnfør Medicinrådets' værdisætning af enhedsomkostninger, hvor timeløn for en bioanalytiker er brugt. Omkostning til viral load er oplyst fra klinisk mikrobiologisk afdeling Region Hovedstaden (Human immunodefektvirus 1, RNA, 196D196A). I Tabel 7 og 8 er henholdsvis omkostninger og ressourceforbrug for intervention og komparatorer illustreret.

Type	Antal besøg pr. år	Varighed [Time]	Omkostninger pr. gang [DKK]	Årlige omkostninger [DKK]
Transport	7	-	98,84	691,88
Værdisættelse af tid kr./time for patient	7	0,25	179	313,25
Telefonkonsultation	1	-	129	129
Viral load blodprøve	5	-	750	3.750
Total				4.884,13

Tabel 7: Øvrige omkostninger forbundet med behandling med LA CAB+RPV.

Type	Antal besøg pr. år	Varighed [Time]	Omkostninger pr. gang [DKK]	Årlige omkostninger [DKK]
Transport	3	-	98,84	296,52
Værdisættelse af tid kr./time for patient	3	0,25	179	134,25
Viral load	3	-	750	2.250
Total				2.680,77

Tabel 8: Øvrige omkostninger forbundet med standard behandling, Triumeq.

I Tabel 9 er de totale omkostninger forbundet med 12 måneders behandling med LA CAB+RPV præsenteret. Ligeledes er de totale omkostninger for den valgte komparator Triumeq og illustreret.

Lægemiddel	Lægemiddel-omkostninger [DKK]	Personale-omkostninger [DKK]	Øvrige omkostninger [DKK]	Oral lead-in fase [DKK]	Totale årlige omkostninger [DKK]
LA CAB+RPV	95.319,00	3.197,50	4.884,13	5.951,17	109.351,80
Triumeq	84.165,53	848,50	2.680,77	-	87.694,80
Inkrementel forskel					21.657,00

Tabel 9: Totale årlige omkostninger forbundet med intervention og komparator.

De inkrementelle omkostninger mellem de to behandlingsregimer er beregnet til 21.657 kr. for 12 måneders behandling med inklusion af oral lead-in fase.

Der er lavet prissammenligninger for samtlige tilgængelige behandlingskombinationer for HIV-inficerede patienter i Danmark. I tabellen ses de årlige regime omkostninger for kombinationsbehandling, samt de inkrementelle omkostninger mellem standard regimerne og LA CAB+RPV som er illustreret i Tabel 10.

	Lægemiddel	pris pr. Lægemiddel pr. År	Total regime omkostninger	Inkrementelle omkostninger (kr.)	Inkrementelle omkostninger (%)
	Cabotegravir	64.821,00 kr.	95.319,00 kr.	-	-
	Rilpivirin	30.498,00 kr.			
Komparatorer					
1	Isentress (raltegravir)	kr. 59.474,88	65.943,21 kr.	29.375,79 kr.	45%
	Lamivudin "Teva pharma BV"	kr. 5.442,23			
	Tenofovir disoproxil Glenmark	kr. 1.026,11			
2	Isentress (raltegravir)	kr. 59.474,88	63.452,45 kr.	31.866,55 kr.	50%
	Tenofovir disoproxil/Emtricitabine Glenmark	kr. 3.977,57			
3	Tivicay (dolutegravir)	kr. 49.595,47	56.063,81 kr.	39.255,19 kr.	70%
	Lamivudin "Teva pharma BV"	kr. 5.442,23			
	Tenofovir disoproxil Glenmark	kr. 1.026,11			
4	Tivicay (dolutegravir)	kr. 49.595,47	82.609,08 kr.	12.709,92 kr.	15%
	Abacavir/Lamivudin Glenmark	kr. 33.013,61			
5	Tivicay (dolutegravir)	kr. 49.595,47	53.573,04 kr.	41.745,96 kr.	78%
	Tenofovir disoproxil/Emtricitabine Glenmark	kr. 3.977,57			
6	Biktarvy**	kr. 118.754,95	118.754,95 kr.	- 23.435,95 kr.	-20%
7	Isentress (raltegravir)	kr. 59.474,88	80.553,21 kr.	14.765,79 kr.	18%
	Emtriva (emtricitabin)	kr. 20.052,23			
	Tenofovir disoproxil Glenmark	kr. 1.026,11			
8	Triumeq***	kr. 86.323,67	86.323,67 kr.	8.995,33 kr.	10%
9	Tivicay (dolutegravir)	kr. 49.595,47	78.342,59 kr.	16.976,41 kr.	22%
	Lamivudin "Teva pharma BV"	kr. 5.442,23			
	Ziagen (abacavir)	kr. 23.304,90			
10	Tivicay (dolutegravir)	kr. 49.595,47	70.673,81 kr.	24.645,19 kr.	35%
	Emtriva (emtricitabin)	kr. 20.052,23			
	Tenofovir disoproxil Glenmark	kr. 1.026,11			
11	Ientress (raltegravir)	kr. 59.474,88	110.317,68 kr.	- 14.998,68 kr.	-14%

	Descovy (emtricitabin/tenofovir alafenamid)	kr. 50.842,80			
12	Tivicay (dolutegravir)	kr. 49.595,47	100.438,27 kr.	-	5.119,27 kr.
	Descovy (emtricitabin/tenofovir alafenamid)	kr. 50.842,80			
					-5%

Tabel 10: Medicinrådet lægemiddelrekommendation og behandlingsvejledning for naive patienter med hiv-1-infektion.

** Biktarvy er en coformulering af bictegravir/emtricitabin/tenofovir alafenamid 50/200/25 mg

*** Triumeq er en coformulering af dolutegravir/lamivudin/Abacavir 50/300/600 mg

Følsomhedsanalyse

Resultat af følsomhedsanalyse udført for hjemmebehandling med udekørende sygeplejerske fra infektionsmedicinsk afdeling, er summeret i Tabel 11. Resultatet fra følsomhedsanalysen viser, at der ikke er den store foreskel i omkostninger mellem hjemmebehandling og behandling på hospitalet. Ved hjemmebehandling vil patienten have færre besøg på hospitalet, dog vil der være flere omkostninger i form af tidsforbrug for den udekørende sygeplejerske.

Type	Antal	Varighed	Patient & Personale omkostninger	Omkostninger pr. gang	Årlige omkostninger
Injektion - opstart hospital	2	0,25	554	138,5	277,00 kr.
Patient tid	2	0,25	179	44,75	89,50 kr.
Transport patient	2	-	-	98,84	197,68 kr.
Injektion - hjemme	4	0,50	554	232,68	1.108,00
Tidsforbrug til transport sygeplejerske	4	1	554	554	2.216,00 kr.
Patient tid	4	0,25	179	44,75	179,00 kr.
Viral load	5	-	-	750	3.750 kr.
Bioanalytiker	5	0,25	508	127	635 kr.
Total					8.452,18 kr.

Tabel 11: Resultat af følsomhedsanalyse på hjemmebehandling med LA CAB+RPV.

Budgetkonsekvens analyse

Det skønnes at antallet af nye HIV-1 inficere patienter ligger stabilt på ca. 200-300 årligt, der er derfor antaget 250 nye patienter hvert år (12)(13). Der er taget udgangspunkt i at der i Danamrk er en HIV-kohorte

på 5900. Fagudvalget forventer at 2-5% af de HIV-1 inficerede patienter vil være kandidater til behandling med LA CAB+RPV. På baggrund af dette estimat har GSK antaget at 3,75% af HIV-kohorten vil være kandidater til behandling med LA CAB+RPV hvert år. Patienter der kanddiderer til behandling med LA CAB+RPV er behandlingserfarne patienter, som allerede er i oral antiviral behandling. I Tabel 12 ses det estimerede antal patienter i opstart med LA CAB+RPV over en 5 årige periode, såfremt LA CAB+RPV anbefales, som standard behandling. Der vil år 1 være en stor andel at patienterne der opstartes i behandling (177), hvor der de efterfølgende år vil være færre patienter der skiftes fra oral til injektionsbehandling, da størstedelen er opstartet i behandling i år 1.

Antal nye patienter	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
LA CAB+RPV anbefales					
LA CAB+RPV	177	8	8	8	8
Tablet Triumeq	44	1	1	1	1
LA CAB+RPV anbefales ikke					
LA CAB+RPV	0	0	0	0	0
Tablet Triumeq	221	9	9	9	9

Tabel 12: Estimerede antal patienter i behandling med LA CAB+RPV, hvis den nye behandling anbefales som standard behandling over en 5 årige periode.

De årlige budgetkonsekvenser forbundet med behandling med LA CAB+RPV versus den valgte komparator er illustreret i Tabel 13. Beregningen er lavet for hvis LA CAB+RPV anbefales som standardbehandling, og hvis den ikke anbefales som standard behandling. I Tabel 13 er scenariet ved en anbefaling som standard behandling illustreret.

Hvis LA CAB+RPV anbefales som standardbehandling (kr.)					
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
LA CAB+RPV	19.155.691	18.932.376	19.764.458	20.593.862	21.423.265
Tablet Triumeq	3.857.070	3.974.877	4.053.414	4.131.952	4.210.490
Total	23.012.761	22.907.253	23.817.872	24.725.813	25.633.755

Tabel 13: Årlige omkostninger til behandling, hvis CARLA anbefales som standard behandling.

I Tabel 14 ses de årlige budgetkonsekvenser hvis ikke LA CAB+RPV anbefales som standard behandling. Det antages at der ikke vil være nogen i behandling med LA CAB+RPV, hvis ikke det anbefales som standard behandling.

Hvis LA CAB+RPV IKKE anbefales som standardbehandling					
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
LA CAB+RPV	-	-	-	-	-
Tablet Triumeq	19.285.351	20.070.727	20.856.104	21.641.480	22.426.856
Total	19.285.351	20.070.727	20.856.104	21.641.480	22.426.856

Tabel 14: Årlige omkostninger til behandling, hvis CARLA ikke anbefales som standard behandling.

Den estimerede budgetkonsekvens er beregnet ved at tage de estimerede omkostninger såfremt LA CAB+RPV anbefales som standardbehandling, fratrukket de estimerede omkostninger hvis LA CAB+RPV ikke anbefales som standardbehandling. I Tabel 15 ses resultatet af budgetkonsekvens over en 5 årig periode.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
(standard)-(ikke standard)	3.727.410 kr.	2.836.526 kr.	2.961.769 kr.	3.084.334 kr.	3.206.899 kr.

Tabel 15: Estimat af budgetkonsekvens over en 5 årig periode, med inkludering af oral lead-in fase. Budgetkonsekvens er beregnet i DKK.

Diskussion

GSK anser LA CAB+RPV som et nyt og værdifuldt alternativ til ordinær oral behandling, der kan tilbydes patienter der i varierende omfang har udfordringer med adhærens, som beskrevet i protokollen. Samtidig har behandlingen potentiale til at forbedre livskvaliteten (QoL) hos disse patienter(14), på sigt eventuelt ved introduktion af hjemmebehandling.

GSK har i denne omkostningsanalyse søgt at vise, at et skift til injektionsbehandling med CAB+RPV ikke medfører de store meromkostninger, i forhold til standard oral ART behandling. Meromkostningerne forbundet med LA CAB+RPV er primært drevet af omkostninger til oral lead-in fase. Disse omkostninger vil kun være forbundet med opstart af behandling og omkostningerne til det nye behandlingsregime falder altså de efterfølgende år illustreret i budgetkonsekvens analysen.

Referenceliste

1. Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende antiretrovirale lægemidler til behandlingsnaive patienter med hiv-1-infektion [Internet]. [cited 2020 Dec 14]. Available from: www.medicinraadet.dk
2. Hiv - opgørelse over sygdomsforekomst 2018 [Internet]. [cited 2020 Dec 14]. Available from: <https://www.ssi.dk/sygdomme-beredskab-og-forskning/sygdomsovervaagning/h/hiv-2018>
3. Medicinrådets lægemiddelrekommandation og behandlingsvejledning vedrørende antiretrovirale lægemidler til behandlingsnaive patienter med hiv-1-infektion [Internet]. [cited 2020 Dec 14]. Available from: https://medicinraadet.dk/media/jw0fae3r/medicinraadets-laegemiddelrek-og-beh-vejl-vedr-antiretrovirale-laegemidler-til-hiv-1-infektion-vers-1-1_adlegacy.pdf
4. Utrillo L, Vidal F, Puig T, Domingo P. Switching antiretroviral regimes for the treatment of HIV: safety implications [Internet]. Vol. 15, Expert Opinion on Drug Safety. Taylor and Francis Ltd; 2016 [cited 2021 Jan 8]. p. 1349–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27351491/>
5. Obel N, Gerstoft J, Barfoed TS, Nielsen H, Larsen CS, Pedersen C, et al. Baggrundsnotat for terapiområde HIV / AIDS Indholdsfortegnelse RADS Baggrundsnotat for terapiområdet HIV / AIDS Side 1 af 25 RADS Baggrundsnotat for terapiområdet HIV / AIDS. 2016; Available from: <https://www.regioner.dk/media/1857/bgn-hiv-aids-inkl-bilag-febr-2016.pdf>
6. Guidelines og retningslinier - Dansk Selskab for Infektionsmedicin [Internet]. [cited 2020 Dec 14]. Available from: <http://www.infmed.dk/guidelines>
7. 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. N Engl J Med [Internet]. 2020 Mar 19 [cited 2020 Sep 9];382(12):1112–23. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1904398>
8. 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. N Engl J Med [Internet]. 2020 Mar 19 [cited 2020 Sep 9];382(12):1124–35. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1909512>
9. Forside - www.medicinpriser.dk [Internet]. [cited 2020 Sep 9]. Available from: <https://medicinpriser.dk/>

10. Medicinrådet. Vaerdisaetning af enhedsomkostninger [Internet]. [cited 2020 Sep 9]. Available from: www.medicinraadet.dk
11. DRG-takster 2021 - Sundhedsdatastyrelsen [Internet]. [cited 2021 Jan 11]. Available from: <https://sundhedsdatastyrelsen.dk/da/afregning-og-finansiering/takster-drg/takster-2021>
12. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin. Baggrundsnotat for terapiområde HIV/AIDS. 2016. [Internet]. [cited 2020 Jul 28]. Available from: <https://www.regioner.dk/media/1857/bgn-hiv-aids-inkl-bilag-febr-2016.pdf>
13. Statens Serum Institut. EPI-NYT uge 36 - 2017. Overvågning og forebyggelse af smitsomme sygdomme. HIV 2016. 2017. [Internet]. [cited 2020 Jul 28]. Available from: <https://www.ssi.dk/aktuelt/nyhedsbreve/epi-nyt/2019/uge-44---2019>
14. Barfod TS, Sørensen HT, Nielsen H, Rodkjær L, Obel N. "Simply forgot" is the most frequently stated reason for missed doses of HAART irrespective of degree of adherence. HIV Med [Internet]. 2006 Jul [cited 2020 Sep 9];7(5):285–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16945072/>

Medicinrådets protokol for vurdering af cabotegravir/rilpivirin til behandling af hiv-1-infektion



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og indikationsudvidelser skal anbefales som mulig standardbehandling. Medicinrådet udarbejder også behandlingsvejledninger og rekommandationer for anvendelse af medicin på sygehusene. Derudover kan Medicinrådet tage andre typer sager op, der handler om medicinanvendelse.

Om protokollen

Protokollen beskriver, hvordan Medicinrådet vil foretage vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som den ansøgende virksomhed skal besvare i sin endelige ansøgning. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen, det lægemiddel, Medicinrådet undersøger, den behandling, Medicinrådet sammenligner med, og effektmålene. Udover de(t) kliniske spørgsmål indeholder protokollen også en beskrivelse af, hvordan litteratursøgning, -selektion og databehandling skal foregå.

Protokollen er udarbejdet med udgangspunkt i *Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder, og den ansøgende virksomheds foreløbige ansøgning, der fortæller, hvilke data der findes for lægemidlet.

Fremkommer der nye og væsentlige oplysninger i sagen af betydning for protokollens indhold, kan Medicinrådet tage protokollen op til fornyet behandling. Det samme gælder, hvis der er begået væsentlige fejl i forbindelse med sagsbehandlingen vedrørende protokollen. Hvis Medicinrådet foretager ændringer i protokollen, vil den ansøgende virksomhed få besked.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	7. december 2020
-------------------------	------------------

Dokumentnummer	98781
-----------------------	-------

Versionsnummer	1.0
-----------------------	-----



Indholdsfortegnelse

1.	Begreber og forkortelser.....	3
2.	Introduktion	4
2.1	Hiv-1-infektion	4
2.2	Cabotegravir/rilpivirin.....	4
2.3	Nuværende behandling	5
3.	Kliniske spørgsmål	6
3.1	Klinisk spørgsmål.....	6
3.2	Effektmål	6
3.2.1	Kritiske effektmål	8
3.2.2	Vigtige effektmål	9
4.	Litteratursøgning	11
5.	Den endelige ansøgning.....	12
6.	Evidensens kvalitet	14
7.	Andre overvejelser	14
7.1	Lægemiddelinteraktioner med rilpivirin	14
7.2	Håndtering af behandlingsophør og dårlig compliance	14
7.3	Ændret ressourceforbrug.....	15
8.	Relation til behandlingsvejledning.....	15
9.	Referencer	15
10.	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	16
11.	Versionslog	17

© Medicinrådet, 2020
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 7. december 2020



1. Begreber og forkortelser

Aids	<i>Acquired immunodeficiency syndrome</i> (erhvervet immundefekt syndrom)
AE	Adverse event
CD4	<i>Cluster of differentiation 4</i>
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
EUnetHTA:	<i>European Network for Health Technology Assessment</i>
FDA:	<i>The Food and Drug Administration</i>
FINOSE:	Finland, Norge og Sveriges samarbejde om medicinske teknologivurderinger
GRADE:	System til at vurdere evidens (<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>)
HTA:	Medicinsk teknologivurdering (<i>Health Technology Assessment</i>)
IQWiG:	<i>The Institute for Quality and Efficiency in Healthcare</i>
ITT:	<i>Intention to treat</i>
MKRF:	Mindste klinisk relevante forskel
NICE:	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparison and Outcome</i>)
NNRTI	Non-nukleosid-revers-transkriptasehæmmer
NRTI	Nukleosid- og nukleotid-revers-transkriptasehæmmer
PP:	<i>Per Protocol</i>
RCT	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RR:	Relativ risiko
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>



2. Introduktion

Protokollen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en foreløbig ansøgning fra GSK, som ønsker, at Medicinrådet vurderer cabotegravir/rilpivirin til hiv-1-infektion. Vi modtog den foreløbige ansøgning den 6. juli 2020.

2.1 Hiv-1-infektion

Hiv-infektion er en kronisk infektion med human immundefektvirus (hiv), som primært overføres seksuelt og via blod. Hiv angriber immunforsvaret ved at inficere de hvide blodlegemer, som kaldes CD4-celler (også kaldet CD4-positive T-hjælper lymfocytter). Hvis infektionen ikke behandles, ødelægger hiv-virusen CD4-cellerne, og mængden af CD4-celler falder. Det medfører, at den inficerede persons immunforsvar gradvist svækkes og kan resultere i, at personen udvikler aids, som er en dødelig sygdom [1].

Der findes to typer af hiv, type 1 og 2. Den danske patientpopulation har overvejende hiv-1-infektion. Diagnosen hiv-1-infektion stilles ved påvisning af antistoffer mod hiv. Antallet af nydiagnosticerede hiv-patienter i Danmark har i mange år ligget stabilt mellem 200 og 300 personer, men har været faldende de seneste år og ligger nu omkring 200 [2]. I 2018 blev 159 personer i Danmark diagnosticeret med hiv. Herudover blev 59 personer, som allerede var diagnosticeret i udlandet, anmeldt i Danmark [2].

Ifølge Statens Seruminstits estimat levede ca. 6.500 mennesker med hiv i Danmark i 2018, heriblandt personer der ikke er diagnosticerede [2]. Ifølge data fra Statens Serum Institut lever 5.900 patienter i Danmark med diagnosticeret hiv [2].

2.2 Cabotegravir/rilpivirin

Cabotegravir/rilpivirin på tablet- og injektionsform er indiceret til henholdsvis indledende kortvarig behandling og længerevarende behandling af behandlingserfarne voksne patienter med hiv-1 uden påvist eller mistænkt viral resistens overfor cabotegravir eller rilpivirin.

Cabotegravir/rilpivirin er en to-stofsbehandling bestående af cabotegravir, som tilhører gruppen af integrasehæmmere, og rilpivirin, som tilhører gruppen af non-nukleosid-revers-transkriptase-hæmmere (NNRTI'ere). Cabotegravir hæmmer aktiviteten af proteinet hiv-integrase og forhindrer herved integration af hiv-DNA i værtens DNA. Rilpivirin hæmmer proteinet hiv-revers-transkriptase, en hiv-specifik RNA-afhængig DNA-polymerase, som omsætter det virale RNA til DNA.

Cabotegravir og rilpivirin er tilgængelige som enkeltstoftabletter á henholdsvis 30 mg og 25 mg og som injektionsvæske med henholdsvis 600 mg og 900 mg. Tabletterne doseres én gang i døgnet i de første 4 uger af behandlingen. Herefter administreres injektionsvæskerne som to intramuskulære injektioner hver 2. måned.



Rilpivirin har allerede markedsføringstilladelse som enkeltstofstablet til behandling af behandlingsnaive patienter i 3-stofskombination, men indgår ikke i den senest publicerede lægemiddelrekommandation vedr. behandlingsnaive patienter [3]. Rilpivirin anvendes i klinisk praksis til behandlingserfarne patienter.

Fagudvalget forventer, at 2-5 % af behandlingserfarne hiv-patienter vil kandidere til behandlingen på grund af udfordringer med de nuværende behandlingstilbud. Det er f.eks. patienter, som oplever væsentlige udfordringer eller gener ved daglig pilleindtagelse, der medfører behandlingsrelateret nedsat livskvalitet, dårlig compliance eller generende bivirkninger. Det kan også være patienter der tager meget medicin, pga. behandling for andre sygdomme. På sigt kan en større gruppe af patienter være interesserede i behandlingen.

2.3 Nuværende behandling

Målet med behandling af hiv-1-infektion er at supprimere hiv-viral replikation til umåleligt lavt niveau og dermed forhindre, at patienten udvikler aids og dør. En vellykket behandling eliminerer også hiv-smitte.

Siden 1995 har der været effektiv behandling mod hiv-1-infektion, som i dag anses for at være en kronisk sygdom. Hiv-1-infektion behandles med en kombination af flere antiretrovirale lægemidler. De antiretrovirale midler virker hæmmende på proteiner i hiv, så virus ikke kan formere og sprede sig til nye CD4-celler og svække immunsystemet [4,5]. Der vil dog stadig være virus i kroppen, og behandlingen er således ikke helbredende og må derfor forventes at være livslang.

Danske patienter behandles som standard med en kombinationsbehandling af to nukleosid-revers-transkriptasehæmmere (NRTI'ere) og et tredje stof, som enten er én non-nukleosid-revers-transkriptasehæmmer (NNRTI), proteasehæmmer eller integrasehæmmer [4,6]. Det seneste år er behandling med to-stofskombinationen, dolutegravir/lamivudin, også blevet en del af det etablerede behandlingsregime [1,3].

Det er ikke en bestemt kombination af de antiretrovirale lægemidler, der betragtes som standardbehandling, da valg af behandlingsregime er afhængig af flere faktorer (f.eks. bivirkninger og resistens til tidligere behandlinger), og mange patienter skifter regime i behandlingsforløbet. Behandlingen skiftes, hvis der optræder resistensudvikling, bivirkninger, betydelige interaktioner med andre lægemidler eller adhærensproblemer. Op til 50 % af patienterne skifter medicin inden for det første år [4]. Valget af et alternativt behandlingsregime kan være komplekst, da der tages hensyn til patientens medicinhistorie, interaktioner og resistens mod antiretrovirale midler [4,6]. Der tages også hensyn til nemhed for patienten ved medicinindtaget.



3. Kliniske spørgsmål

Medicinerådet bruger kliniske spørgsmål til vurderinger af lægemidlers værdi for patienterne. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen (population), af det lægemiddel, Medicinerådet undersøger (interventionen), af den behandling, Medicinerådet sammenligner med (komparator(er)), og af effektmålene.

3.1 Klinisk spørgsmål

Hvilken værdi har cabotegravir/rilpivirin givet som injektionsbehandling sammenlignet med to NRTI'er og et tredje stof for behandlingserfarne patienter med hiv-1-infektion?

Population

Voksne behandlingserfarne patienter med hiv-1-infektion og hiv-1 RNA <50 kopier/ml uden påvist eller mistænkt viral resistens til gruppen af integrasehæmmere og rilpivirin (eller NNRTI'ere fraset isoleret K103N-mutation).

Intervention

Intramuskulære injektioner med 600 mg cabotegravir plus 900 mg rilpivirin hver anden måned forudgået af oral behandling med 30 mg cabotegravir plus 25 mg rilpivirin i 4 uger.

Komparator

Standardbehandling med to NRTI'er og et tredje stof.

Effektmål

De valgte effektmål står i tabel 1.

3.2 Effektmål

Medicinerådet mener, at vurderingen af lægemidlets værdi bliver bedst understøttet af de effektmål, vi har nævnt i tabel 1. For hver effektmål har Medicinerådet fastsat en mindste klinisk relevant forskel. I det følgende afsnit argumenterer vi for valget af effektmål og de mindste klinisk relevante forskelle.

Tabel 1 Oversigt over valgte effektmål

Effektmål*	Vigtighed	Effektmålsgruppe**	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Viral suppression	Kritisk	Livskvalitet samt alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter, der har plasma hiv-RNA < 50 kopier/ml iht. til FDA's snapshotanalyse efter 48 og 96 uger.	3 procentpoint



Effektmål*	Vigtighed	Effektmålsgruppe**	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Virologisk svigt	Kritisk	Livskvalitet samt alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter, der har bekræftet virologisk svigt efter 48 og 96 uger.	2 procentpoint
Resistens	Kritisk	Livskvalitet samt alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter, der udvikler resistens ved 96 uger.	2 procentpoint
			Kvalitativ analyse af forekomst og type af resistensmutation.	-
Bivirkninger/ uønskede hændelser	Vigtigt	Livskvalitet samt alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter med behandlingsophør pga. uønskede hændelser ved 48 og 96 uger.	5 procentpoint
	Vigtigt	Livskvalitet samt alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter med ikke-injektionsrelaterede bivirkninger ved 48 og 96 uger.	10 procentpoint
			Andel af patienter med injektionsrelaterede bivirkninger grad 3-4 ved 48 og 96 uger.	5 procentpoint ved 48 uger 10 procentpoint ved 96 uger
			Kvalitativ analyse af hyppighed og type af bivirkninger, herunder alvorlige bivirkninger.	-
Livskvalitet	Vigtig	Livskvalitet samt alvorlige symptomer og bivirkninger	Forskelle i ændring fra baseline i global scores på SF-36 eller lignende værktøjer efter 48 uger.	Se tekst s. 10

*For alle effektmål ønsker Medicinrådet data med længst mulig opfølgningstid, medmindre andet er angivet.

** Effektmålsgruppe refererer til de væsentlighedskriterier, som Medicinrådet lægger til grund for kategoriseringen af de relative forskelle i effekt, bivirkninger eller livskvalitet.



3.2.1 Kritiske effektmål

Viral suppression

Med den nuværende behandling forventes det ikke, at en patient med hiv-infektion oplever alvorlige kliniske symptomer inden for tidsrammen af et klinisk forsøg. Derfor er kvantificering af hiv-RNA-mængden i plasma, som er et mål for viral replikation, blevet standard til at måle den antiretrovirale virkning af et behandlingsregime. Suppression af hiv-RNA (viral suppression) er et etableret surrogatmål for forbedring af kliniske endepunkter [11–13], og fagudvalget vurderer, at effektmålet er kritisk.

Både FDA og EMA anbefaler at benytte andelen af patienter, der opnår og fortsat har viral suppression, til at måle effekten af antiretrovirale behandlingsregimer [7,8]. EMA og FDA anbefaler, at viral suppression måles ved at benytte den lavest målbare grænse for hiv-RNA. FDA har udviklet en snapshotalgoritme til at opgøre effekten af antiretrovirale midler. Den er defineret ved andelen af patienter, som har fået målt hiv-RNA < 50 kopier/ml inden for et defineret tidsrum. Patienter registreres ikke som havende hiv-RNA < 50 kopier/ml, hvis de har skiftet behandling eller ikke har fået målt hiv-RNA inden for det definerede tidsrum, uanset deres hiv-RNA-niveau.

Fagudvalget ønsker effektmålet opgjort som andelen af patienter, der fortsat har plasma hiv-RNA < 50 kopier/ml i henhold til FDA's snapshotanalyse ved uge 48 og 96. Hvis FDA's snapshotalgoritme ikke er anvendt, ønskes data for et sammenligneligt mål. Fagudvalget vurderer, at betydende forskelle i antiretroviral effekt oftest vil ses inden for en tidshorisont af 48 uger, men ønsker at se, at den antiretrovirale effekt varer ved. Derfor ønsker fagudvalget også at se data for 96 uger.

Det må formodes, at 100 % af de patienter, der skifter til intramuskulære injektioner af cabotegravir/rilpivirin, vil have supprimeret HIV-RNA, og behandlingen skal derfor kunne fastholde en effektiv suppression af virus. Fagudvalget finder det væsentligt, at det nye behandlingsregime ikke resulterer i dårligere effekt. Taget dette i betragtning vurderer fagudvalget, at en forskel på 3 procentpoint i andelen af patienter, der fortsat har plasma hiv RNA < 50 kopier/ml i henhold til FDA's snapshotanalyse efter 48 uger og 96 uger, er klinisk relevant.

Virologisk svigt

Årsager til, at patienter ikke opnår viral suppression i henhold til FDA's snapshotalgoritme, inkluderer virologisk svigt, behandlingsophør eller manglende fremmøde. Fagudvalget ønsker at vurdere andelen, der oplever virologisk svigt, fordi det kan være en bekymring, at flere patienter oplever virologisk svigt, når der kun behandles med to lægemidler, selvom der ikke er forskel i viral suppression. Fagudvalget vurderer, at effektmålet er kritisk for vurderingen.

Fagudvalget ønsker effektmålet opgjort som andelen af patienter, der oplever virologisk svigt. Forekomsten af virologisk svigt vurderes ved to på hinanden følgende blodprøver med plasma hiv-RNA ≥ 200 kopier per mL.



For patienter, der behandles med komparator, vurderer fagudvalget, at kun ganske få vil opleve virologisk svigt. Fagudvalget vil derfor kun acceptere en lille forskel. Derfor vurderer fagudvalget, at den mindste klinisk relevante forskel er 2 procentpoint.

Resistens

Hiv-virus kan mutere og derved udvikle resistens mod de antiretrovirale midler, der bruges i behandlingen. Opstår resistens skal patienten skiftes til et andet antiviralt regime. Jo flere regimer en patient bliver resistent overfor, des sværere er det at opnå antiviral effekt. Udvikling af resistens vil altså påvirke patientens mulighed for fremtidig behandling og er derfor et kritisk effektmål. Resistens måles ved en genotypisk test af viral integrase, protease og revers-transkriptase hos patienter, der oplever viralt svigt, eventuelt understøttet af en fænotypisk test. Viralt svigt er i henhold til FDA's snapshotalgoritme defineret som RNA \geq 50 kopier/ml ved uge 48 og 96 og er således en betegnelse for de patienter, der ikke har viral suppression.

Fagudvalget ønsker en kvantitativ opgørelse af andelen af patienter, som udvikler resistens og en kvalitativ beskrivelse af resistensmutationstype og alvorlighed. Fagudvalget vil lægge størst vægt på sidstnævnte, da mutationstypen er af afgørende betydning for patientens efterfølgende behandlingsmuligheder. Fagudvalget ønsker effektmålet opgjort som andelen af patienter, der har påvist resistens ved 96 uger. Hvis der ikke findes data for 96 uger, vil fagudvalget vurdere data for 48 uger. Effektmålet er karakteriseret ved meget få events, og fagudvalget fremhæver, at hvis der observeres resistensudvikling, er det kritisk uanset andelen. På den baggrund fastsætter fagudvalget den mindste klinisk relevante forskel til 2 procentpoint.

3.2.2 Vigtige effektmål

Bivirkninger/uønskede hændelser

Behandlingsophør pga. af uønskede hændelser

Fagudvalget ønsker at vurdere behandlingsophør pga. uønskede hændelser, da dette effektmål belyser, i hvor høj grad patienterne ophører behandling og som konsekvens heraf må skifte behandling. Forskellen på andelen af patienter, der stopper behandling grundet en uønsket hændelse i et direkte sammenlignende studie, kan være med til at nuancere billedet af bivirkninger, da dette siger noget om, hvor alvorlig eller generende den enkelte bivirkning eller summen af bivirkninger er for patienten. Fagudvalget vurderer, at dette er relevant, idet en del patienter ved behandlingsstart oplever milde/moderate forbigående bivirkninger. Disse milde/forbigående bivirkninger tillægges herved en mindre værdi.

Uønskede hændelser ønskes fremfor bivirkninger, da uønskede hændelser er uafhængige af vurderingen af, hvorvidt hændelsen er relateret til lægemidlet. En sådan vurdering er betinget af investigators viden om lægemidlerne og kan dermed være skæv, når et nyt lægemiddel sammenlignes med et gammelt. Samtidig er vurderingen sårbar over for bias i ublindede studier.

Fagudvalget vurderer, at effektmålet er vigtigt for vurderingen, og ønsker effektmålet opgjort som andelen af patienter, som ophører behandling på grund af uønskede



hændelser ved 48 og 96 uger. Fagudvalget vurderer, at tidshorizonten ved 96 uger som udgangspunkt er bedst egnet til at vurdere behandlingsophør pga. uønskede hændelser, men ønsker også at se data for 48 uger for at kunne vurdere en eventuel udvikling over tid. Fagudvalget vurderer, at en forskel på 5 procentpoint er klinisk relevant.

Ikke-injektionsrelaterede bivirkninger

Da behandlingen er livslang, finder fagudvalget, at det er vigtigt for vurderingen, hvor mange patienter der oplever bivirkninger, idet bivirkninger har indflydelse på patienternes livskvalitet og sandsynlighed for at skifte behandling.

Fagudvalget ønsker for dette effektmål at se data for bivirkninger fremfor uønskede hændelser, da der for uønskede hændelser på grund af den lange opfølgningstid forventeligt vil være en høj hændelsesrate i studierne, og dette mål derfor ikke vil være retvisende til at vurdere lægemidlerne i forhold til hinanden. Fagudvalget ønsker effektmålet opgjort som andelen af patienter, der har oplevet ikke-injektionsrelaterede bivirkninger ved 48 og 96 uger. Da de fleste bivirkninger er milde eller moderate, accepterer fagudvalget en vis forskel mellem behandlingerne, før det betragtes som klinisk relevant. Fagudvalget vurderer på den baggrund, at den mindste klinisk relevante forskel er 10 procentpoint.

Fagudvalget ønsker desuden at vurdere typen, alvorligheden, varigheden og hyppigheden af de forskellige bivirkninger baseret på data fra de kliniske studier for kvalitativt at kunne analysere forskelle mellem intervention og komparator. Dette skyldes, at nogle typer af bivirkninger kan have større betydning for patienten og være af længere varighed end andre.

Injektionsrelaterede bivirkninger af grad 3-4

Da den nye behandling er en injektionsbehandling, ønsker fagudvalget at se på andelen af injektionsrelaterede bivirkninger. Fagudvalget forventer en del lette injektionsrelaterede gener og ønsker derfor en opgørelse af injektionsrelaterede bivirkninger af grad 3-4, fordi det vil være dem, der vil være til særlig gene for patienten og/eller kræve yderligere behandling eller monitorering. Fagudvalget vurderer, at en forskel på 5 %-point ved 48 uger og 10 %-point ved 96 uger vil være klinisk relevant.

Livskvalitet

Livskvalitet kan have stor betydning for den enkelte patient og er derfor et patientnært effektmål. Særligt i denne patientpopulation, hvor behandlingen forventes at være livslang, er det vigtigt, at patienternes livskvalitet belyses, og fagudvalget betragter derfor effektmålet som vigtigt.

Fagudvalget ønsker, at effektmålet måles med det generiske instrument SF-36, som er valideret til brug hos patienter med hiv-infektion [9,10]. SF-36 bygger på 36 spørgsmål, som er delt i 8 helbredsrelaterede domæner: fysisk funktion, fysisk betingede begrænsninger, psykisk betingede begrænsninger, social funktion, fysisk smerte, psykisk helbred, energi og alment helbred. Scoren måles på en skala fra 0-100, hvor en højere score repræsenterer bedre livskvalitet [11].



Fagudvalget ønsker livskvalitet opgjort som forskellen på ændring fra baseline på den globale score af SF-36 efter 48 uger. Hvis data for 48 uger ikke er tilgængelig, ønsker fagudvalget at se data for 96 uger. Der findes ingen valideret værdi for en mindste klinisk relevant forskel på SF-36 hos hiv-patienter, og fagudvalget ønsker derfor, at ansøger redegør for den mindste klinisk relevante forskel.

Hvis data for SF-36 ikke er tilgængelige, men ansøger har data for et andet måleinstrument, ønsker fagudvalget at se en opgørelse for dette. Fagudvalget ønsker, at ansøger argumenterer for valg af værktøj og redegør for den mindste klinisk relevante forskel.

Fagudvalget ønsker desuden en kvalitativ gennemgang af resultaterne for hver af de valgte værktøjs underdomæner.

4. Litteratursøgning

Medicinrådets vurdering af lægemidlets værdi vil i udgangspunktet være baseret på data fra fuldtekstartikler publiceret i videnskabelige, fagfællebedømte (peer-reviewed) tidsskrifter og data fra Det Europæiske Lægemiddelagenturs (EMAs) European Public Assessment Reports (EPAR). Herudover kan data fra Food and Drug Administration (FDA) og internationalt anerkendte HTA-agenturer (fx NICE, EUnetHTA, FINOSE og IQWiG) indgå i vurderingen. Hvis disse data er tilstrækkelige til at kunne vurdere lægemidlet, vil Medicinrådet som hovedregel ikke anvende andre data¹. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser. Hvis ansøger har kendskab til upublicerede data, der kan belyse eventuelle angivne mangler, kan de indgå/indsendes, jf. Medicinrådets kriteriepapir.

Medicinrådet er i den foreløbige ansøgning blevet orienteret om, at der findes to studier (FLAIR og ATLAS), hvor cabotegravir/rilpivirin er sammenlignet direkte med komparator, og ønsker at artikler fra studierne indgår i vurderingen.

- FLAIR (NCT02938520)
- ATLAS (NCT02951052)

Det er ikke tilstrækkeligt datagrundlag til en komplet besvarelse af de(t) kliniske spørgsmål, da doseringshyppigheden afviger fra den, der er defineret i det kliniske spørgsmål. Fagudvalget beder ansøger inddrage følgende studier i en redegørelse for doseringshyppigheden.

- LATTE-2 (NCT02120352)
- ATLAS-2M (NCT03299049)

Ansøger skal ikke søge efter yderligere data, men skal konsultere EMAs EPAR for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

¹ For yderligere detaljer se [Medicinrådets kriteriepapir om anvendelse af upublicerede data](#)



5. Den endelige ansøgning

Ansøger skal bruge Medicinrådets ansøgningsskema til sin endelige ansøgning. Vær opmærksom på følgende:

Studier og resultater

- Beskriv de inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne.
- Angiv, hvilke studier/referencer der er benyttet til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.
- Brug som udgangspunkt ansøgningsskemaet til ekstraktion af al relevant data.
- Krydstjek de ekstraherede data med de resultater, der fremgår af de relevante EPARs.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser mellem resultaterne fra artikler og EPARs.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser i forhold til PICO (population, intervention, komparator og effektmål) mellem protokollen og studierne.
- Vurdér, hvordan uoverensstemmelserne påvirker estimerterne.

Statistiske analyser

- Begrund valget af syntese metode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse), og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Udfør en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af de ekstraherede data.
- Hvis data for et effektmål ikke er baseret på alle deltagere i et studie, skal ansøger ikke gøre forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi.
- Angiv for hvert effektmål og studie, hvilken analysepopulation (fx intention-to-treat (ITT), per-protocol) der er anvendt.
- Angiv en sensitivitetsanalyse baseret på ITT-populationen, hvis den komparative analyse ikke er baseret herpå.
- Angiv for hvert effektmål og studie, hvilken statistisk analysemetode der er anvendt.
- Basér de statistiske analyser for dikotome effektmål på den relative forskel.
- Beregn den absolutte forskel med udgangspunkt i den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen (jf. appendiks 5 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser).
- Foretag eventuelt en indirekte analyse, hvis der ikke foreligger direkte sammenlignende studier, og hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Anvend eventuelt Buchers metode for indirekte justeret sammenligning.



Metaanalyser

- Foretag en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt, hvis der er mere end ét sammenlignende studie.
- Basér metaanalyser vedr. effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, på standardized mean difference (SMD). Omregn den estimerede SMD til den foretrukne skala for effektmålet (jf. appendiks 7 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser).
- Udfør alene netværksmetaanalyse i de undtagelsesvise situationer, hvor Medicinrådet specifikt beder om det i protokollen. Redegør i disse tilfælde for, i hvilken grad antagelserne om transitivitet og konsistens er opfyldt (gerne ved hjælp af passende statistiske metoder).
- Begrund for alle statistiske analyser valget mellem 'fixed effects'-modeller og 'random effects'-modeller.
- Beskriv den anvendte metode detaljeret.
- Narrative analyser
- Begrund valget af syntesemetode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse), og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Syntetiser data narrativt, hvis det ikke er en mulighed at udarbejde komparative analyser baseret på statistiske metoder.
- Beskriv studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier narrativt og i tabelform med angivelse af resultater pr. effektmål for både intervention og komparator(er).
- Beskriv forskelle mellem studier, og vurder, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Vær opmærksom på, at Medicinrådets sekretariat forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studierne validitet og relevans, uanset valg af analysemetode.

Sundhedsøkonomiske analyser

En sundhedsøkonomisk ansøgning består af en sammenhængende, dynamisk sundhedsøkonomisk model og et teknisk dokument, hvor modellen og de antagelser, der er bygget ind i modellen, beskrives, og hvor ansøgers sundhedsøkonomiske analyse fremgår. Ved dynamisk forstås, at en variabel kun skal ændres ét sted for at være gennemgående for hele modellen. Anvend eventuelt Medicinrådets metodevejledning og tjekliste til sundhedsøkonomiske modeller til at teste modellens dynamik, og at modellen overholder formelle krav.

En sundhedsøkonomisk analyse er ikke et resultat, men er en bred analyse af modellens dynamik, hvilke parametre der har indflydelse på resultaterne, samt hvorfor og hvordan disse parametre indgår. Derfor skal det tekniske dokument som minimum indeholde følgende:



- Beskriv den valgte modelstruktur grundigt.
- Beskriv, hvis der er anvendt en indirekte analyse, hvordan den vil blive håndteret i den sundhedsøkonomiske analyse.
- Begrund og beskriv samtlige antagelser i modellen, og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Beskriv alle de inkluderede studier, argumentér for deres relevans, og beskriv, hvor og hvordan data anvendes i modellen.
- Begrund både de inkluderede og ekskluderede omkostninger.
- Beskriv, hvad der driver modellen, fx behandlingstid eller lægemiddelomkostninger.
- Ekstrapoleret data skal beskrives.
- Udfør følsomhedsanalyser, som belyser hvilke parametre i modellen der har størst indflydelse på resultatet.
- Argumentér for eventuelle afvigelser fra protokollen og den kliniske ansøgning.
- Budgetkonsekvensanalysen skal være dynamisk med omkostningsanalysen, uden diskontering og patientomkostninger.

6. Evidensens kvalitet

Medicinrådet anvender GRADE (Grading of Recommendations, Assessments, Development and Evaluation) til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Evidensens kvalitet fortæller, i hvor høj grad man kan have tiltro til den evidens, Medicinrådet baserer vurderingen af lægemidlets værdi på.

7. Andre overvejelser

7.1 Lægemiddelinteraktioner med rilpivirin

Fagudvalget ønsker at inddrage lægemiddelinteraktioner med rilpivirin i vurderingen af lægemidlets værdi.

7.2 Håndtering af behandlingsophør og dårlig compliance

Fagudvalget ønsker, at ansøger bidrager med information, der kan indgå i en vurdering af, hvordan behandlingsophør og manglende fremmøde til behandling/dårlig compliance bør håndteres i betragtning af den langvarige effekt og tilstedeværelse af lægemiddelstof i kroppen efter administration.



7.3 Ændret ressourceforbrug

Fagudvalget er opmærksomme på, at injektionsbehandling med cabotegravir/rilpivirin stiller andre krav til organisering og ressourceforbrug på hospitalerne, end det er tilfældet med den nuværende perorale behandling. Fagudvalget ønsker at ansøger bidrager med relevante informationer om håndtering af behandlingen, herunder holdbarhed, opbevaring, administration mm. samt belyser potentialet for at behandlingen kan administreres hos praktiserende læge eller i eget hjem. Fagudvalget ønsker derover disse scenarier belyst i følsomhedsanalyser i den sundhedsøkonomiske analyse.

8. Relation til behandlingsvejledning

Medicinrådets behandlingsvejledning til hiv-1-infektion omhandler behandlingsnaive patienter. Cabotegravir/rilpivirin som injektionsbehandling vil derfor ikke blive indplaceret i behandlingsvejledningen.

9. Referencer

1. Medicinraadet. Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende antiretrovirale lægemidler til behandlingsnaive patienter med hiv-1-infektion - version 1.1. 2020.
2. Statens Serum Institut. Hiv - opgørelse over sygdomsforekomst 2018. 2019.
3. Medicinraadet. Medicinrådets lægemiddelrekommandation og behandlingsvejledning vedrørende antiretrovirale lægemidler til behandlingsnaive patienter med hiv-1-infektion - version 1.1. 2020.
4. RADS. Baggrundsnotat for terapiområde HIV / AIDS. 2016.
5. Hansen A-BE, Hansen BL, Lindhardt BØ, Kjeldsen HC. HIV-AIDS [internet]. sundhed.dk. 2017. Tilgængelig fra: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/infektioner/tilstande-og-sygdomme/virusinfektioner/hiv-aids/>
6. Dansk Selskab for Infektionsmedicin. Antiretroviral behandling af HIV smittede personer. 2019.
7. US. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Research C for DE and. Human Immunodeficiency Virus-1 Infection: Developing Antiretroviral Drugs for Treatment, Guidance for Industry. 2015.
8. European Medicines Agency. Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection. Bd. 44. 2016.
9. Riley ED, Bangsberg DR, Perry S, Clark RA, Moss AR, Wu AW. Reliability and validity of the SF-36 in HIV-infected homeless and marginally housed individuals. Qual Life Res. 2003;12(8):1051–8.
10. Hsiung PC, Fang CT, Chang YY, Chen MY, Wang J Der. Comparison of WHOQOL-BREF and SF-36 in patients with HIV infection. Qual Life Res. 2005;14(1):141–50.
11. Shahriar J, Delate T, Hays RD, Coons SJ. Commentary on using the SF-36 or MOS-HIV in studies of persons with HIV disease. Health Qual Life Outcomes.2003;1:1-7



10. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende hiv/aids

Forvaltningslovens § 3, stk. 2/§ 4, stk. 2, har været anvendt i forbindelse med udpegning af medlemmer til dette fagudvalg

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Ann-Brit Eg Hansen <i>Overlæge, klinisk lektor</i>	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
Christian Wejse Afdelingslæge, lektor, ph.d.	Region Midtjylland
Olav Ditlevsen Larsen <i>Overlæge, ph.d.</i>	Region Syddanmark
Toke Barfod <i>Overlæge, lektor</i>	Region Sjælland
Jan Gerstoft <i>Professor, overlæge, dr.med.</i>	Region Hovedstaden
Kan ikke opfylde Medicinrådets habilitetekrav	Region Nordjylland
Marianne Kjettrup-Jensen <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Bjarne Ørskov Lindhardt <i>Ledende overlæge, klinisk lektor</i>	Udpeget af formanden
Paul Thomsen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Michael Alexander Eckmann <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter

**Medicinrådets sekretariat**

Medicinrådet

Dampfærgevej 27-29, 3.th.

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

11. Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	7. december 2020	Godkendt af Medicinrådet