

# 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

<b>1.</b>	<b>Medicinrådets konklusion.....</b>	<b>3</b>
<b>2.</b>	<b>Begreber og forkortelser.....</b>	<b>5</b>
<b>3.</b>	<b>Introduktion .....</b>	<b>6</b>
3.1	Hiv-1-infektion .....	6
3.2	Cabotegravir/rilpivirin.....	6
3.3	Nuværende behandling .....	7
<b>4.</b>	<b>Metode.....</b>	<b>8</b>
<b>5.</b>	<b>Resultater .....</b>	<b>8</b>
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
<b>6.</b>	<b>Andre overvejelser .....</b>	<b>28</b>
6.1	Lægemiddelinteraktioner med rilpivirin .....	28
6.2	Håndtering af behandlingsophør og dårlig compliance.....	29
6.3	Ændret ressourceforbrug.....	29
<b>7.</b>	<b>Relation til behandlingsvejledning.....</b>	<b>30</b>
<b>8.</b>	<b>Referencer .....</b>	<b>31</b>
<b>9.</b>	<b>Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet .....</b>	<b>33</b>
<b>10.</b>	<b>Versionslog .....</b>	<b>35</b>
<b>11.</b>	<b>Bilag.....</b>	<b>36</b>
	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

<b>Aids:</b>	<i>Acquired immunodeficiency syndrome (erhvervet immundefekt syndrom)</i>
<b>AE:</b>	<i>Adverse event</i>
<b>CD4:</b>	<i>Cluster of differentiation 4</i>
<b>EMA:</b>	Det Europæiske Lægemiddelagentur ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EPAR:</b>	<i>European Public Assessment Report</i>
<b>EUnetHTA:</b>	<i>European Network for Health Technology Assessment</i>
<b>FDA:</b>	<i>The Food and Drug Administration</i>
<b>FINOSE:</b>	Finland, Norge og Sveriges samarbejde om medicinske teknologivurderinger
<b>GRADE:</b>	System til at vurdere evidens ( <i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i> )
<b>HTA:</b>	Medicinsk teknologivurdering ( <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>IQWiG:</b>	<i>The Institute for Quality and Efficiency in Healthcare</i>
<b>ITT:</b>	<i>Intention to treat</i>
<b>MKRF:</b>	Mindste klinisk relevante forskel
<b>NICE:</b>	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
<b>PICO:</b>	Population, intervention, komparator og effektmål ( <i>Population, Intervention, Comparison and Outcome</i> )
<b>NNRTI:</b>	Non-nukleosid-revers-transkriptasehæmmer
<b>NRTI:</b>	Nukleosid- og nukleotid-revers-transkriptasehæmmer
<b>PP:</b>	<i>Per Protocol</i>
<b>RCT</b>	Randomiseret kontrolleret studie ( <i>Randomised Controlled Trial</i> )
<b>RR:</b>	Relativ risiko
<b>SMD:</b>	<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 estimerede 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 ublindt 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 fortsætte 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><b>Margolis DA et al.</b> Lancet. 2017;390(10101):1499-1510 [7]</p>	<p>LATTE-2 (NCT02120352)</p> <p>Fase 2b</p>	<p><b>Injektion hver anden måned (hver 8. uge)</b></p> <p><b>600 mg cabotegravir 900 mg rilpivirin</b></p>	<p>Injektion hver måned (hver 4. uge)</p> <p>400 mg cabotegravir 600 mg rilpivirin</p> <p>Og</p> <p><b>Daglig oral tabletbekandling</b></p> <p><b>(cabotegravir/abacavir/ lamivudin)</b></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><b>Murray M et al.</b> 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><b>Orkin C et al.</b> 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><b>Daglig oral tabletbekandling</b></p> <p><b>Triumeq (Dolutegravir/abacavir/ lamivudin)</b></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><b>Orkin C et al.</b> 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><b>Swindells S et al.</b> 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><b>Daglig oral tabletbekandling</b></p> <p><b>To NRTI'er + et tredje stof</b></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><b>Murray M et al.</b> 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><b>Overton et al.</b> 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><b>Injektion hver anden måned (hver 8. uge)</b></p> <p><b>600 mg cabotegravir 900 mg rilpivirin</b></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 <sup>3</sup> ), 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	<b>LATTE-2</b>	<b>LATTE-2</b>	<b>LATTE-2</b>	<b>LATTE-2</b>	Ingen dokumenteret merværdi
			2,89 [-6,27; 13,32]	Kan ikke kategoriseres	1,03 [0,93; 1,15]	Ingen dokumenteret merværdi	
			<b>FLAIR/ATLAS</b>	<b>FLAIR/ATLAS</b>	<b>FLAIR/ATLAS</b>	<b>FLAIR/ATLAS</b>	
			-	Kan ikke kategoriseres	0,98 [0,95-1,01]	Ingen dokumenteret merværdi	
			<b>ATLAS-2M</b>	<b>ATLAS-2M</b>	<b>ATLAS-2M</b>	<b>ATLAS-2M</b>	
			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	<b>LATTE-2</b>	<b>LATTE-2</b>	<b>LATTE-2</b>	<b>LATTE-2</b>	Ingen dokumenteret merværdi*
			-0,05 [-6,38; 4,62]	Kan ikke kategoriseres	0,97 [0,09; 10,51]	Kan ikke kategoriseres	
			<b>FLAIR/ATLAS</b>	<b>FLAIR/ATLAS</b>	<b>FLAIR/ATLAS</b>	<b>FLAIR/ATLAS</b>	
			-	Kan ikke kategoriseres	0,86 (0,29-2,54)	Kan ikke kategoriseres	
			<b>ATLAS-2M</b>	<b>ATLAS-2M</b>	<b>ATLAS-2M</b>	<b>ATLAS-2M</b>	
			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	<b>LATTE-2</b>	<b>LATTE-2</b>	<b>LATTE-2</b>	<b>LATTE-2</b>	Ingen dokumenteret merværdi*
			-0,92 (-6,99; 3,51)	Kan ikke kategoriseres	0,49 [0,03; 7,64]	Kan ikke kategoriseres	
			<b>FLAIR/ATLAS</b>	<b>FLAIR/ATLAS</b>	<b>FLAIR/ATLAS</b>	<b>FLAIR/ATLAS</b>	
	-		Kan ikke kategoriseres	2,44 (1,13-5,23)	Negativ værdi		
	<b>ATLAS-2M</b>		<b>ATLAS-2M</b>	<b>ATLAS-2M</b>	<b>ATLAS-2M</b>		
	-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	<b>LATTE-2</b>	<b>LATTE-2</b>	<b>LATTE-2</b>	<b>LATTE-2</b>	Negativ værdi
			Ingen data	Kan ikke kategoriseres	Ingen data	Kan ikke kategoriseres	
			<b>FLAIR/ATLAS</b>	<b>FLAIR/ATLAS</b>	<b>FLAIR/ATLAS</b>	<b>FLAIR/ATLAS</b>	
	-		Kan ikke kategoriseres	5,41 (1,35-21,64)	Negativ værdi		
	<b>ATLAS-2M</b>		<b>ATLAS-2M</b>	<b>ATLAS-2M</b>	<b>ATLAS-2M</b>		
	-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	<b>LATTE-2</b>	<b>LATTE-2</b>	<b>LATTE-2</b>	<b>LATTE-2</b>	Ingen dokumenteret merværdi*	
		Ingen data	Kan ikke kategoriseres	Ingen data	Kan ikke kategoriseres		
		<b>FLAIR/ATLAS</b>	<b>FLAIR/ATLAS</b>	<b>FLAIR/ATLAS</b>	<b>FLAIR/ATLAS</b>		
-		Kan ikke kategoriseres	22,00 (2,98-162,68)	Negativ værdi			
<b>ATLAS-2M</b>		<b>ATLAS-2M</b>	<b>ATLAS-2M</b>	<b>ATLAS-2M</b>			
-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: Tau<sup>2</sup> = 0,00; Chi<sup>2</sup> = 0,82, df = 1 (P = 0) 37; I<sup>2</sup> = 0 %, Z = 1,24 (P = 0,22)

### Viologisk svigt

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

**Tabel 6. Data pr. studie for effektmålet viologisk 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/m<sup>2</sup>) 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) <b>RT:</b> K103N, E138G, K238T <b>IN:</b> Q148R 2) <b>IN:</b> R269R/G	2/115 (1,7 %)	1) <b>RT:</b> K103N, E138G, K238T <b>IN:</b> Q148R 2) <b>IN:</b> R269R/G
LATTE-2 oral	0/56		0/56	
FLAIR injektion hver 4. uge	3/283 (1,1 %)	1) <b>RT:</b> K101E <b>IN:</b> G140R 2) <b>RT:</b> E138E <b>IN:</b> Q148R 3) <b>RT:</b> E138K <b>IN:</b> Q148R	3/283 (1,1 %)	1) <b>RT:</b> K101E <b>IN:</b> G140R 2) <b>RT:</b> E138E <b>IN:</b> Q148R 3) <b>RT:</b> E138K <b>IN:</b> Q148R
FLAIR oral	1/283 (0,4 %)	1) <b>RT:</b> V179V/I	1/283 (0,4 %)	<b>RT:</b> V179V/I
ATLAS injektion hver 4. uge	3/308 (1,0 %)	1) <b>RT:</b> E138A 2) <b>RT:</b> E138E/K <b>IN:</b> N155H# 3) <b>RT:</b> V108I, E138K	-	-
ATLAS oral	3/308 (1,0 %) *2/308 (0,6 %)	1) <b>RT:</b> M184V, G190S# 2) <b>RT:</b> M184I 3) Ingen 4) <b>IN:</b> M230M/I#	-	-
ATLAS-2M injektion hver 8. uge	7/522 (1,3 %) *4/522 (0,4 %)	1) <b>RT:</b> V108V/I Y181Y/C, H221H/Y, K103N# 2) <b>RT:</b> K103N# <b>IN:</b> Q148R# 3) <b>RT:</b> Y188Y/F/H/L, Y188L <b>IN:</b> G140G/R, N155N/H# Q148Q/R# 4) Ingen 5) <b>RT:</b> Y188L, P225H <b>IN:</b> Fejl i analyse 6) <b>RT:</b> K101E#, E138A <b>IN:</b> T97A, N155H# 7) <b>RT:</b> E138A, K103N V108V/I <b>IN:</b> N155H 8) <b>RT:</b> E138E/K# <b>IN:</b> Q148Q/R#, N155N/H#	-	-
ATLAS-2M injektion hver 4. uge	2/523 (0,4 %) *2/523 (0,4 %)	1) <b>IN:</b> N155N/H# 2) <b>RT:</b> K101E#, M230L# <b>IN:</b> 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: Tau<sup>2</sup> = 0,00; Chi<sup>2</sup> = 0,03, df = 1, P = 0,85; I<sup>2</sup> = 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.**

	<b>48 uger n/N (%)</b>	<b>Absolut og relativ effektforskel</b>	<b>96 uger n/N (%)</b>	<b>Absolut og relativ effektforskel</b>
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:  $\text{Tau}^2 = 0,92$ ;  $\text{Chi}^2 = 11,73$ ,  $\text{df} = 1$ ,  $P = 0,0006$ ;  $I^2 = 91\%$ .  $Z = 2,38$  ( $P = 0,02$ )

### 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 ( $\text{RR} = 4,46$  (0,58-34,38) og  $\text{RR} = 0,97$  (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
- H<sub>2</sub>-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](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](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](mailto: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 ublindet, 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 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.
<b>Overordnet risiko for bias</b>	<b>Forbehold</b>	Det ublindede design giver anledning til forbehold for risiko for bias.



**Table 16. Vurdering af risiko for bias for ATLAS**

<b>Bias</b>	<b>Risiko for bias</b>	<b>Uddybning</b>
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	<b>Lav</b>	Der er ikke forhold, der giver anledning til risiko for bias.
Effekt af tildeling til intervention	<b>Forbehold</b>	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	<b>Lav</b>	Der er ikke forhold, der giver anledning til risiko for bias.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	<b>Forbehold</b>	Effektmålene viral suppression, virologisk svigt og resistens forventes ikke påvirket af det ublindedede design. Bivirkninger og behandlingsophør er mere følsomme for det ublindedede design.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	<b>Lav</b>	Der er ikke forhold, der giver anledning til risiko for bias.
<b>Overordnet risiko for bias</b>	<b>Forbehold</b>	Det ublindedede design giver anledning til forbehold for risiko for bias.



**Table 17. Vurdering af risiko for bias for ATLAS-2M**

<b>Bias</b>	<b>Risiko for bias</b>	<b>Uddybning</b>
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	<b>Lav</b>	Der er ikke forhold, der giver anledning til risiko for bias.
Effekt af tildeling til intervention	<b>Forbehold</b>	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	<b>Lav</b>	Der er ikke forhold, der giver anledning til risiko for bias.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	<b>Forbehold</b>	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	<b>Lav</b>	Der er ikke forhold, der giver anledning til risiko for bias.
<b>Overordnet risiko for bias</b>	<b>Forbehold</b>	Det ublindede design giver anledning til forbehold for risiko for bias.



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

<b>Bias</b>	<b>Risiko for bias</b>	<b>Uddybning</b>
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	<b>Lav</b>	Der er ikke forhold, der giver anledning til risiko for bias.
Effekt af tildeling til intervention	<b>Forbehold</b>	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	<b>Lav</b>	Der er ikke forhold, der giver anledning til risiko for bias.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	<b>Forbehold</b>	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	<b>Lav</b>	Der er ikke forhold, der giver anledning til risiko for bias.
<b>Overordnet risiko for bias</b>	<b>Forbehold</b>	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)		
<b>Viral suppression</b>												
2	RCT	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	Ingen	549/591	559/591	0,98 (0,95-1,01)	-	⊕⊕⊕⊕⊕	KRITISK HØJ
<b>Virologisk svigt</b>												
2	RCT	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Alvorlig <sup>c</sup>	Ingen	6/591	7/591	0,86 (0,29-2,54)	-	⊕⊕⊕○	KRITISK MODERAT
<b>Behandlingsophør pga. AE</b>												
2	RCT	Alvorlig <sup>a</sup>	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	ingen	Ingen	22/591	9/591	2,44 (1,13-5,26)	-	⊕⊕⊕○	VIGTIG MODERAT
<b>Ikke-injektionsrelaterede bivirkninger</b>												
2	RCT	Alvorlig <sup>a</sup>	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	ingen	Ingen	167/591	367/591	5,41 (1,35-21,64)	-	⊕⊕⊕⊕○	VIGTIG MODERAT
<b>Injektionsrelaterede bivirkninger</b>												
2	RCT	Alvorlig <sup>a</sup>	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	ingen	Ingen	21/591	0/591	22,00 (2,98-162,68)	-	⊕⊕⊕⊕○	VIGTIG MODERAT
<b>Kvalitet af den samlede evidens</b>			MODERAT <sup>e</sup>									

<sup>a</sup> Der er nedgraderet ét niveau, da der var nogle forbehold i vurderingen af risiko for bias pga. open-label design. <sup>b</sup> Der er nedgraderet ét niveau, da der kun var ét studie. <sup>c</sup> 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. <sup>d</sup> Der er nedgraderet ét niveau, da konfidensintervallet indeholder én beslutningsgrænse. <sup>e</sup> 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
<b>Viral suppression</b>												
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
<b>Virologisk svigt</b>												
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig	Ikke alvorlig	Alvorlig <sup>c</sup>	Ingen	8/522	2/523	4,01 (0,86; 18,78)	1,15 (-0,14; 2,43)	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
<b>Behandlingsophør pga. AE</b>												
1	RCT	Alvorlig <sup>a</sup>	Alvorlig	Ikke alvorlig	Alvorlig <sup>c</sup>	Ingen	12/522	13/522	0,93 (0,43-2,01)	-0,19 (2,10-1,73)	⊕○○○ MEGET LAV	VIGTIG
<b>Ikke-injektionsrelaterede bivirkninger</b>												
1	RCT	Alvorlig <sup>a</sup>	Alvorlig	Ikke alvorlig	Alvorlig <sup>d</sup>	Ingen	109/522	125/523	0,87 (0,70-1,10)	-3,02 (-8,06-2,04)	⊕○○○ MEGET LAV	VIGTIG
<b>Injektionsrelaterede bivirkninger</b>												
1	RCT	Alvorlig <sup>a</sup>	Alvorlig	Ikke alvorlig	Alvorlig <sup>c</sup>	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<sup>e</sup>

<sup>a</sup> Der er nedgraderet ét niveau, da der var nogle forbehold i vurderingen af risiko for bias pga open-label design. <sup>b</sup> Der er nedgraderet ét niveau, da der kun var ét studie. <sup>c</sup> 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. <sup>d</sup> Der er nedgraderet ét niveau, da konfidensintervallet indeholder én beslutningsgrænse. <sup>e</sup> 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			
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)	Sikkerhed	Vigtighed
<b>Viral suppression</b>												
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
<b>Virologisk svigt</b>												
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig	Ikke alvorlig	Alvorlig <sup>c</sup>	Ingen	2/115	1/56	0,97 (0,09; 10,51)	-0,05 (-6,38; 4,62)	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
<b>Behandlingsophør pga. AE</b>												
1	RCT	Alvorlig <sup>a</sup>	Alvorlig	Ikke alvorlig	Alvorlig <sup>c</sup>	Ingen	1/115	1/56	0,49 (0,03-7,64)	-0,92 (-6,99-3,51)	⊕○○○ MEGET LAV	VIGTIG
<b>Ikke-injektionsrelaterede bivirkninger</b>												
0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	VIGTIG
<b>Injektionsrelaterede bivirkninger*</b>												
1	RCT	Alvorlig <sup>a</sup>	Alvorlig	Ikke alvorlig	Alvorlig <sup>c</sup>	Ingen	8/115	0/56	4,46 [0,58; 34,83]	5,97 [-1,67; 11,81]	⊕○○○ MEGET LAV	VIGTIG
<b>Kvalitet af den samlede evidens</b>			LAV <sup>e</sup>									

<sup>a</sup> Der er nedgraderet ét niveau, da der var nogle forbehold i vurderingen af risiko for bias pga open-label design. <sup>b</sup> Der er nedgraderet ét niveau, da der kun var ét studie. <sup>c</sup> 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. <sup>d</sup> Der er nedgraderet ét niveau, da konfidensintervallet indeholder én beslutningsgrænse. <sup>e</sup> 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.