

INAR

A CERTARA COMPANY

Terapia długo działająca kabotegrawir
LA (CAB LA) + ryłpiwiryna LA (RPV LA)
w leczeniu zakażenia HIV-1
u dorosłych pacjentów z supresją
wirusologiczną (HIV-1 RNA <50
kopii/ml)
– analiza kliniczna

Instytut Arcana a Certara Company

ul. Kuklińskiego 17

30-720 Kraków

Kraków, marzec 2021



DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY

ZLECENIODAWCA	GSK Services Sp. z o.o.	ul. Rzymowskiego 53 02-697 Warszawa, Polska
WYKONAWCA	Instytut Arcana a Certara Company	ul. Kuklińskiego 17, 30-720 Kraków Tel./Fax: +48 12 26 36 038 www.inar.pl
DATA ZAKOŃCZENIA ANALIZY	marzec 2021	

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWYWANIE ANALIZY

[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none">▪ Metodyka▪ Opracowanie strategii wyszukiwania▪ Przeszukiwanie baz danych▪ Selekcja badań do analizy▪ Ekstrakcja danych▪ Analiza wyników▪ Opublikowane przeglądy systematyczne▪ Dodatkowa ocena bezpieczeństwa▪ Streszczenie i wnioski▪ Dyskusja i ograniczenia• Synteza jakościowa i ilościowa wyników
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none">• Współtworzenie koncepcji merytorycznej

KONFLIKT INTERESÓW

Raport został sfinansowany przez firmę GSK Services Sp. z o.o.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

SPIS TREŚCI

DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY	2
SPIS TREŚCI	3
Indeks skrótów	5
Streszczenie	7
1. Metodyka	15
1.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej	15
1.2. Pytanie kliniczne	16
1.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu	16
1.4. Metody identyfikacji badań	18
1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych	18
1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych	19
1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych	20
1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych	24
1.6. Ocena jakości danych	25
1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna	25
1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna	26
1.7. Analiza ilościowa	26
1.7.1. Parametry efektywności klinicznej	26
1.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych	26
1.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych	27
1.8. Metaanaliza statystyczna	27
1.8.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy	27
1.8.2. Analiza heterogeniczności	27
1.8.3. Wybór modelu oceny efektu	28
1.8.4. Metaanaliza wyników dla zdarzeń rzadkich	28
2. Opublikowane przeglądy systematyczne	30
3. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych	34
4. Analiza efektywności klinicznej terapii kabotegrawir + rylpiwiryna podawanej co 8 tygodni w leczeniu zakażenia HIV-1 u dorosłych pacjentów z supresją wirusologiczną – wyniki badania ATLAS-2M	36
4.1. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych	36
4.2. Skuteczność kliniczna	36
4.3. Bezpieczeństwo	45
5. Analiza efektywności klinicznej terapii kabotegrawir + rylpiwiryna podawanej co 4 tygodnie w leczeniu zakażenia HIV-1 u dorosłych pacjentów z supresją wirusologiczną – wyniki badań ATLAS i FLAIR ..	54
5.1. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych	54
5.2. Ocena heterogeniczności badań	55
5.3. Skuteczność kliniczna	56
5.4. Bezpieczeństwo	72
6. Porównanie pośrednie: CAB LA+RPV LA vs cART	88
6.1. Metodologia badań włączonych do porównania pośredniego	88
6.2. Opis populacji badań włączonych do porównania pośredniego	91
6.3. Opis interwencji w badaniach włączonych do porównania pośredniego	95

6.4.	Zestawienie punktów końcowych w badaniach włączonych do porównania pośredniego	98
6.5.	Wyniki porównania pośredniego – skuteczność kliniczna.....	99
6.6.	Wyniki porównania pośredniego – bezpieczeństwo	102
7.	Dodatkowa analiza skuteczności kabotegrawiru stosowanego w połączeniu z rylpiwiryną na podstawie randomizowanych badań II fazy	105
7.1.	Skuteczność kliniczna	105
8.	Analiza uzupełniająca	121
8.1.	Badanie <i>POLAR</i>	121
8.2.	Analiza <i>Talarico 2020</i>	124
8.3.	Analiza <i>Margolis 2020</i>	126
9.	Dodatkowa analiza efektywności praktycznej	127
10.	Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa	128
10.1.	Cel i zakres dodatkowej oceny bezpieczeństwa	128
10.2.	Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Vocabria.....	128
10.3.	Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA, URPLW MiPB i WHO-UMC.....	131
10.4.	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa bezpieczeństwa na podstawie badań <i>LATTE</i> oraz <i>LATTE-2</i>	136
11.	Wnioski końcowe	155
12.	Ograniczenia.....	157
13.	Dyskusja	158
13.1.	Wyszukiwanie	158
13.2.	Wybór komparatora	159
13.3.	Wiarygodność zewnętrzna	160
13.4.	Wiarygodność wewnętrzna	161
14.	Załączniki	163
14.1.	Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych	163
14.2.	Diagram wyszukiwania publikacji	166
14.3.	Charakterystyka badań włączonych do przeglądu	167
14.4.	HIV-1 RNA ≥ 50 kopii/ml w podgrupach	200
14.5.	HIV-1 RNA <50 kopii/ml w podgrupach	201
14.6.	Wykresy przeprowadzonych metaanaliz	201
14.7.	Ocena wiarygodności badań włączonych do analizy	215
14.7.1.	Ocena wg <i>Cochrane Collaboration</i>	215
14.7.2.	Ocena jakości przeglądów systematycznych	217
15.	Piśmiennictwo.....	222
16.	Spis tabel.....	229
17.	Spis wykresów.....	231

INDEKS SKRÓTÓW

IA	Klasyfikacja doniesień naukowych; metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
IB	Klasyfikacja doniesień naukowych; systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
3TC	Lamiwudyna (ang. <i>lamivudine</i>)
ABC	Abakawir (ang. <i>abacavir</i>)
AE	Zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
AlAT	Aminotransferaza alaninowa (ang. <i>alanine transaminase</i>)
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AIDS	Zespół nabytego niedoboru (upośledzenia) odporności (ang. <i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>)
ART	Antyretrowirusowy (ang. <i>antiretroviral</i>)
AspAT	Aminotransferaza asparaginianowa (ang. <i>aspartate transaminase</i>)
CAB LA	Kabotegrawir długo działający (ang. <i>cabotegravir long-acting</i>)
cART	Standardowa złożona terapia antyretrowirusowa (ang. <i>combined antiretroviral therapy</i>)
CD4	białko powierzchniowe 4 (ang. <i>cluster of differentiation 4</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CPK	Kinaza kreatynowa (ang. <i>creatine kinase</i>)
DTG	Dolutegrawir (ang. <i>dolutegravir</i>)
EACS	Europejskie Towarzystwo Kliniczne AIDS (ang. <i>European AIDS Clinical Society</i>)
EFV	Efawirenz (ang. <i>efavirenz</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	Sprawozdania EMA (ang. <i>European public assessment reports</i>)
FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
HIV-1	Ludzki wirus niedoboru (upośledzenia) odporności typu 1 (ang. <i>human immunodeficiency viruses</i>)
HIVTSQ	ang. <i>HIV Treatment Satisfaction Questionnaire</i>
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
IM	Wstrzyknięcia domięśniowe (ang. <i>intramuscular injection</i>)
INSTI	Inhibitory integrazy (ang. <i>integrase strand transfer inhibitor</i>)
MD	Różnica średnich (ang. <i>mean difference; difference in means</i>)
ml	Mililitr
N	Liczba pacjentów w badaniu/grupie badania
n	Liczba pacjentów, u których wystąpiło oceniane zdarzenie
nd	Nie dotyczy
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NNH	Parametr określający ilu pacjentów musi zostać poddanych leczeniu, aby przyczynić się do wystąpienia dodatkowego negatywnego wyniku (ang. <i>number needed to harm</i>)
NNRTI	Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (ang. <i>Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors</i>)
NNT	Parametr określający ilu pacjentów musi zostać poddanych leczeniu, aby zapobiec jednemu negatywnemu wynikowi (ang. <i>number needed to treat</i>)
OR	Iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)

PICOS	Populacja (ang. <i>population</i>), interwencja (ang. <i>intervention</i>), komparator (ang. <i>comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>outcomes</i>), typ badania (ang. <i>study</i>)
PI	Inhibitory proteazy (ang. <i>protease inhibitors</i>)
PROs	punkty końcowe oceniane przez pacjentów (ang. <i>Patient-Reported Outcomes</i>)
r.	rok
RCT	Kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RPV LA	ryłpiwiryna długo działająca (ang. <i>rilpivirine long-acting</i>)
RR	Ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
RWE	Badanie prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. <i>real world evidence</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i>)
SD	Odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SF-12	Kwestionariusz skrócony SF-12 (ang. <i>The Short Form 12</i>)
SVF	podejrzewane niepowodzenie wirusologiczne (ang. <i>suspected virological failure</i>)
TDF	Dizoproksyl tenofowiru (ang. <i>tenofovir disoproxil fumarate</i>)
URPLWMiPB	Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VF	Niepowodzenie wirusologiczne (ang. <i>virologic failure</i>)
VL	Wiremia (ang. <i>viral load</i>)
VS.	Supresja wirusologiczna (ang. <i>virological suppression</i>)
ww.	wyżej wymienione
WHO-UMC	WHO Uppsala Monitoring Centre

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem analizy klinicznej jest porównanie efektywności klinicznej terapii długo działającej kabotegrawir LA (CAB LA) + rylpiwiryna LA (RPV LA) (iniekcje domięśniowe), w leczeniu zakażenia ludzkim wirusem upośledzenia odporności typu 1 (HIV-1) u dorosłych pacjentów z supresją wirusologiczną (HIV-1 RNA <50 kopii/ml), stosujących stały schemat leczenia przeciwwretrowirusowego, bez rozpoznanej obecnie lub uprzednio oporności na leki z grupy nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NNRTI) lub inhibitorów integrazy (INI) i bez niepowodzenia wirusologicznego w wywiadzie związanego z zastosowaniem tych leków, ze złożoną terapią antyretrowirusową (cART).

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy GSK Services Sp. z o.o.

Metodyka

W ramach analizy problemu decyzyjnego dokonano opisu problemu zdrowotnego oraz przeglądu najważniejszych wytycznych praktyki klinicznej, jak i charakterystyki ocenianej technologii medycznej (produkt leczniczy Vocabria stosowany z rylpiwiryną). Wykonano przegląd rekomendacji dotyczących finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych, posiłkowano się również wynikami badania ankietowego przeprowadzonego wśród kluczowych ekspertów klinicznych w Polsce. Na podstawie tych informacji dokonano wyboru komparatorów oraz sformułowano kryteria włączenia badań do analizy klinicznej.

Analizę efektywności klinicznej analizowanej technologii przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi w Polsce przepisami dotyczącymi analiz załączanych do wniosków o refundację leków oraz zgodnie z obowiązującymi zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer's Handbook)* oraz Wytyczne Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT).

W ramach przeglądu systematycznego przeszukano bazy *Medline (via PubMed)*, *Embase* i *Cochrane Library* oraz zalecane źródła dodatkowe, poszukując badań opublikowanych. Przeprowadzono również przegląd opublikowanych, systematycznych badań wtórnych oraz przegląd badań nieopublikowanych na stronach *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu*.

Podczas identyfikowania doniesień kwalifikujących się do włączenia w ramach niniejszego przeglądu, uwzględniano publikacje dotyczące efektywności praktycznej. Natomiast dodatkowa ocena bezpieczeństwa obejmowała identyfikację możliwych działań/zdarzeń niepożądanych na podstawie danych z: Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIpB), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) oraz Centrum Monitorującego Uppsala (WHO-UMC) oraz badań niespełniających kryteriów włączenia do analizy głównej, a niosących dodatkowe dane z zakresu analizy profilu bezpieczeństwa omawianej terapii.

Wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy, jak i włączonych do analiz dodatkowych określono za pomocą narzędzia *Cochrane Collaboration* (badania randomizowane). W przypadku zidentyfikowania opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy wykorzystano skalę AMSTAR 2 (*A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*). Analizę i prezentację wyników badań klinicznych przeprowadzono zgodnie z zasadami EBM (ang. *Evidence Based Medicine*).

Wyniki wyszukiwania doniesień naukowych

Efekt systematycznego wyszukiwania przeprowadzonego na potrzeby niniejszego opracowania było odnalezienie dwóch przeglądów systematycznych spełniających predefiniowane kryteria włączenia do analizy: *Badowski 2020* oraz *Durham 2021*. Celem opracowania *Badowski 2020* była analiza obecnych danych naukowych oraz ocena skuteczności dwulekowej terapii antyretrowirusowej u pacjentów z HIV-1 wcześniej nieleczonych i uprzednio leczonych. Natomiast celem przeglądu *Durham 2021* była analiza skuteczności oraz bezpieczeństwa kabotegrawiru stosowanego w skojarzeniu z rylpiwiryną w leczeniu zakażenia HIV-1.

W procesie systematycznego wyszukiwania badań pierwotnych nie odnaleziono prób klinicznych, bezpośrednio oceniających efektywność kliniczną kabotegrawiru stosowanego w połączeniu z rylpiwiryną w schemacie podawania co 8 tygodni w porównaniu do standardowej terapii antyretrowirusowej w populacji dorosłych pacjentów z zakażeniem HIV-1 z supresją wirusologiczną (HIV-1 RNA <50 kopii/ml).

Odnaleziono natomiast 5 opublikowanych randomizowanych badań klinicznych, w ramach których oceniano efektywność podawania kabotegrawiru stosowanego w połączeniu z ryłpiwiryną w leczeniu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności typu 1 (HIV-1) u osób dorosłych, u których występuje supresja wirusologiczna (RNA HIV-1 <50 kopii/ml) w porównaniu ze złożoną terapią antyretrowirusową: 1) **ATLAS-2M** (NCT03299049) (Overton 2021 [1], Overton 2020_abstrakt [5], Overton 2020_prezentacja [6] Chounta 2020_poster [7] oraz dane z clinicaltrials.gov [2] i strony internetowej podmiotu odpowiedzialnego [3, 4] - kabotegrawir + ryłpiwiryna (400 mg CAB+ 600 mg RPV co 4 tyg.) (IM) vs. kabotegrawir + ryłpiwiryna (600 mg CAB+ 900 mg RPV co 8 tyg) (IM); 2) **ATLAS** (NCT02951052) (Murray 2019_ppt [8], Margolis 2019_abstrakt [9], Swindells 2019_abstrakt [10], Swindells 2020 [11], Murray 2020 [16]) - kabotegrawir + ryłpiwiryna (400 mg CAB LA+ 600 mg RPV LA co 4 tyg.) (IM) (N=308) vs. CAR (2 NRTI + 1 INSTI (33%), NNRTI (50%) lub PI (17%) (doustnie, raz dziennie)) (N=308); 3) **FLAIR** (NCT02938520) (Orkin 2019_ppt [12], Orkin 2019_abstrakt [13], Orkin 2020 [14], Orkin 2020_poster [15], Murray 2020 [16]) - kabotegrawir + ryłpiwiryna (400 mg CAB LA+600 RPV LA co 4 tyg.) (IM) (N=283) vs. dolutegrawir/abakawir/lamiwudyna (DTG/ABC/3TC) (doustnie, raz dziennie) (N=283); 4) **LATTE** (NCT01641809) (Margolis 2014_abstrakt [1], Margolis 2015_abstrakt [2], Margolis 2015 [3], Margolis 2015_poster [4], Margolis 2017_abstrakt [5], Margolis 2017_poster [6], Margolis 2019_abstrakt [7]) – kabotegrawir + ryłpiwiryna (10 mg, 30 mg lub 60 mg CAB + 25 RPV, raz dziennie) (doustnie), odpowiednio N=60, N=60, N=61, vs. efawirenz (EFV) 600 mg z tenofowirem/emtrycytabiną (TDF/FTC) lub abakawirem/lamiwudyną (ABC/3TC) (doustnie, raz dziennie) (N=62); 5) **LATTE-2** (NCT02120352) (Margolis 2016_abstrakt [8], Kerrigan 2016_abstrakt [9], Margolis 2016_abstrakt2 [10], Margolis 2017 [11], Margolis 2018_poster [12], Kerrigan 2018 [13], Letendre 2018_poster [14], Murray 2019 [15], Thiagarajah 2016_abstrakt [16], Murray 2019 [17], Romaine 2019_abstrakt [18], Smith 2020_poster [19] – kabotegrawir + ryłpiwiryna (400 mg CAB+ 600 mg RPV co 4 tyg. (N=115) vs. 600 mg CAB+ 900 mg RPV co 8 tyg. (N=115)) (IM) vs. (30 mg CAB + ABC/3TC) (doustnie, raz dziennie) (N=56).

Na podstawie odnalezionych dowodów naukowych analiza efektywności klinicznej (analiza główna) została przeprowadzona w oparciu o:

- porównanie bezpośrednio długo działającego kabotegrawiru + ryłpiwiryny (600 mg CAB+ 900 mg RPV) podawanych co 8 tyg. (IM) vs. długo działający kabotegrawir + ryłpiwiryna (400 mg CAB+ 600 mg RPV) podawanych co 4 tygodnie (badanie ATLAS-2M);
- porównanie bezpośrednio długo działającego kabotegrawiru + ryłpiwiryny (400 mg CAB+ 600 mg RPV) podawanych co 4 tygodnie vs. standardowa terapia antyretrowirusowa stosowana doustnie (cART) (badanie ATLAS oraz FLAIR);
- porównanie pośrednio długo działającego kabotegrawiru + ryłpiwiryny (600 mg CAB+ 900 mg RPV) podawanych co 8 tyg. ze standardową terapią antyretrowirusową (cART).

Natomiast w ramach analiz dodatkowych zostały ujęte badania II fazy, jako uzupełnienie danych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa CAB+RPV w analizowanej populacji pacjentów z HIV-1: 1) **LATTE** (na potrzeby analizy uwzględnione zostaną wyniki dla dawki rejestracyjnej, tj. CAB 30 mg + RPV vs. EFV +TDF/FTC lub ABC/3TC; 2) **LATTE-2** (CAB LA + RPV LA Q4W, CAB LA + RPV LA Q8W vs. doustne CAB 30m g + ABC/3TC).

Wyniki randomizowanych badań II fazy: **LATTE** oraz **LATTE-2** związanych z oceną bezpieczeństwa zaprezentowano w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa.

W ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa, oprócz badań randomizowanych II fazy ujęto także zidentyfikowane możliwe działania/zdarzenia niepożądane na podstawie danych z Charakterystyki Produktu Lecniczego (ChPL), a następnie na przeszukaniu źródeł z tego zakresu, tj. Urzędu Rejestracji Produktów Lecniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLW MiPB), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) oraz WHO Uppsala Monitoring Centre.

W ramach analizy uzupełniającej uwzględniono badanie nierandomizowane **POLAR**, analizę **Talarico 2020** oraz analizę **Margolis 2020**.

Nie odnaleziono badań obserwacyjnych ani postmarketingowych analizujących efektywność praktyczną ocenianej interwencji.

Analiza efektywności klinicznej (analiza główna)

Porównanie bezpośrednio długo działającego kabotegrawiru + ryłpiwiryny (600 mg CAB+ 900 mg RPV) podawanych co 8 tyg. (IM) vs. długo działający kabotegrawir + ryłpiwiryna (400 mg CAB+ 600 mg RPV) podawanych co 4 tygodnie

Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy schematem podawania leków co 8 tyg. (Q8W) i co 4 tyg. (Q4W) we wszystkich kluczowych punktach końcowych: HIV-1 RNA ≥ 50 kopii/ml (pierwszorzędowy punkt końcowy), supresja wirusologiczna HIV-1 RNA <50 kopii/ml, potwierdzone niepowodzenie wirusologiczne oraz brak danych wirusologicznych co wskazuje, iż skuteczność terapii CAB LA + RPV LA w schemacie dawkowania co 8 tygodni jest nie gorsza od podawania długo działających postaci kabotegrawiru i ryłpiwiryny co 4 tyg. w leczeniu dorosłych pacjentów zakażonych HIV-1 z supresją wirusologiczną (HIV-1 RNA <50 kopii/ml), stosujących uprzednio stały schemat leczenia przeciwretrowirusowego, bez rozpoznanej obecnie lub uprzednio oporności na leki z grupy nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NNRTI) lub inhibitorów integrazy (INI) i bez niepowodzenia wirusologicznego w wywiadzie związanego z zastosowaniem tych leków. Również w ocenie punktów końcowych: HIV-1 RNA ≥ 50 kopii/ml oraz supresja wirusologiczna HIV-1 RNA <50 kopii/ml w przypadku populacji pacjentów bez wcześniejszej ekspozycji na CAB + RPV oraz populacji pacjentów z wcześniejszą ekspozycją na CAB + RPV trwającą 1-24 tyg. lub >24 tyg. nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią CAB LA + RPV LA w schemacie dawkowania co 8 tygodni a terapią CAB LA + RPV LA podawaną co 4 tygodnie.

W analizie preferencji pacjentów co do zastosowanego leczenia, uzyskano rezultaty wskazujące, iż zdecydowana większość chorych z grupy CAB LA + RPV LA Q8W wybierało kontynuację leczenia schematem Q8W (98% → populacja, w której pacjenci wcześniej stosowali ART; 95% → pacjenci, którzy wcześniej stosowali CAB LA + RPV LA w schemacie Q4W).

Mimo braku różnic pomiędzy grupami w zakresie liczby punktów uzyskanych wg kwestionariusza PIN dla „akceptacji ISRs”, należy podkreślić, iż poprawa względem wartości wyjściowych (8 tydzień obserwacji) w obu grupach (Q8W i Q4W) była statystycznie istotna ($p=0,002$ dla Q8W i $0,004$ dla Q4W w 24 tyg. obserwacji oraz $p<0,001$ w obu grupach w 48 tyg.). 77% pacjentów oceniało jako odczuwalny ból (związany ze wstrzyknięciami CAB i RPV) jako całkowicie akceptowalny (*totally acceptable* wg PIN) lub bardzo akceptowalny (*very acceptable*).

Ocena punktów końcowych ocenianych przez pacjentów (PROs) wykazała, iż leczenie długo działającymi postaciami CAB LA + RPV LA jest bardzo dobrze akceptowana przez pacjentów, chorzy są usatysfakcjonowani z leczenia. Statystycznie istotne różnice pomiędzy grupami (na korzyść schematu Q8W) zanotowano w przypadku:

- ✓ Ocena satysfakcji pacjentów z leczenia (HIVTSQs) – odsetek pacjentów usatysfakcjonowanych lub bardzo usatysfakcjonowanych z leczenia;
- ✓ Ocena satysfakcji pacjentów z leczenia (HIVTSQs) – populacja pacjentów bez wcześniejszej ekspozycji na CAB+RPV (24 i 48 tyg.)

Brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami raportowano w przypadku wyników uzyskanych wg kwestionariusza oceny jakości życia HIV/AIDS-Targeted Quality of Life (HAT-QoL).

Na podstawie przeprowadzonej analizy wykazano statystycznie istotne różnice pomiędzy porównywanymi grupami (CAB LA + RPV LA Q8W vs. CAB LA + RPV LA Q4W) na korzyść schematu podawania długo działających postaci CAB i RPV co 8 tygodni w przypadku punktów końcowych: zdarzenia niepożądane ogółem, z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia, infekcji górnych dróg oddechowych, zmęczenia oraz guzków.

W przypadku pozostałych punktów końcowych z zakresu oceny profilu bezpieczeństwa nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami w ramach badania ATLAS-2M.

Porównanie bezpośrednio długo działającego kabotegrawiru + ryłpiwiryny (400 mg CAB+ 600 mg RPV) podawanych co 4 tygodnie vs. standardowa terapia antyretrowirusowa stosowana doustnie (cART) (badanie ATLAS oraz FLAIR)

Przeprowadzona analiza statystyczna wyników z randomizowanych badań ATLAS i FLAIR dla 48 tygodni, z zakresu oceny skuteczności klinicznej stosowania CAB LA + RPV LA w populacji dorosłych pacjentów zakażonych HIV-1, u których występuje supresja wirusologiczna (RNA HIV-1 <50 kopii/ml), wykazała brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy ocenianą interwencją i uwzględnionym komparatorem (cART) we wszystkich kluczowych punktach końcowych. Wykazano zatem, iż skuteczność terapii CAB LA + RPV LA w schemacie dawkowania co 4 tygodnie jest nie gorsza od standardowej złożonej terapii antyretrowirusowej (cART) w leczeniu dorosłych pacjentów zakażonych HIV-1, u których występuje supresja wirusologiczna (RNA HIV-1 <50 kopii/ml) i nie ma znanej lub podejrzewanej oporności na kabotegrawir lub ryłpiwirynę. Również przeprowadzona analiza statystyczna wyników zaczerpniętych z badania FLAIR dla 96 tygodni leczenia wykazała brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy terapią CAB LA + RPV LA a standardową złożoną terapią antyretrowirusową (cART) w analizowanych punktach końcowych: HIV-1 RNA ≥ 50 kopii/ml, supresja wirusologiczna HIV-1 RNA <50 kopii/ml

oraz brak danych wirusologicznych. A zatem, skuteczność terapii CAB LA + RPV LA dla 48 tygodni leczenia w schemacie dawkowania co 4 tygodnie jest nie gorsza od standardowej złożonej terapii antyretrowirusowej (cART).

Natomiast w przypadku oceny satysfakcji pacjentów z leczenia za pomocą kwestionariuszu HIVTSQs (*HIV Treatment Satisfaction Questionnaire status*) na podstawie danych *spoolowanych* z badań *ATLAS* i *FLAIR* wykazano istotną statystycznie poprawę względem wartości wyjściowych w grupie pacjentów leczonych CAB LA + RPV LA Q4W względem grupy chorych otrzymujących cART, zarówno w 24, jak i 44 tygodniu leczenia ($p < 0,001$). Obliczona przez autorów publikacji *Murray 2020* różnica średnich zmian dla zagregowanych danych z prób klinicznych *ATLAS* oraz *FLAIR* wynosiła odpowiednio 2,2 (95% CI: 1,0; 3,4) dla 24 tygodnia badania oraz 3,4 (95% CI: 2,5; 4,3) dla 44 tygodnia badania. Natomiast przedstawiona przez autorów posteru *Orkin 2020* różnica średnich zmian dla 96 tygodni leczenia wyniosła 2,3 (95% CI: 1,1; 3,5).

W przypadku oceny satysfakcji leczenia według HIVTSQc (*HIV Treatment Satisfaction Questionnaire* wersja zmieniona) statystycznie istotne różnice pomiędzy grupami na korzyść schematu CAB LA + RPV LA Q4W odnotowano w badaniu *FLAIR* w 48, jak również w 96 tygodniu leczenia. Obliczona przez autorów publikacji *Murray 2020* różnica średnich wyniosła 4,1 (95% CI: 2,8; 5,5) dla 48 tygodnia badania.

Również w przypadku oceny akceptacji stosowanego leczenia za pomocą kwestionariusza *ACCEPT* wykazano istotną statystycznie poprawę względem wartości wyjściowych w grupie chorych stosujących CAB LA + RPV LA w schemacie dawkowania co 4 tygodnie względem grupy chorych leczonych cART, zarówno w 24, jak i 48 tygodniu leczenia (dane *spoolowane* z badań *ATLAS* i *FLAIR*). Przedstawiona przez autorów publikacji *Murray 2020* różnica średnich zmian dla zagregowanych danych z prób klinicznych *ATLAS* oraz *FLAIR* wynosiła odpowiednio 5,0 (95% CI: 2,4; 7,5) dla 24 tygodnia badania oraz 6,8 (95% CI: 4,2; 9,4) dla 48 tygodnia badania.

W badaniach *ATLAS* oraz *FLAIR* (dane zagregowane) w zakresie liczby punktów uzyskanych wg kwestionariusza PIN dla „akceptacji ISRs”, należy podkreślić, iż poprawa w 48 tygodniu względem wartości wyjściowych (5 tydzień obserwacji) w grupie pacjentów stosujących CAB LA + RPV LA Q4W była statystycznie istotna ($p < 0,05$).

Wśród uczestników badania *ATLAS* w przypadku populacji ITT 86% pacjentów preferowało postać LA w porównaniu z codzienną terapią doustną, natomiast w populacji pacjentów, którzy odpowiedzieli na kwestionariusz, odsetek ten wynosił 97%. Również w badaniu *FLAIR* odsetek pacjentów preferujących postać LA był bardzo wysoki i wynosił odpowiednio 91% w populacji ITT oraz 99% w populacji pacjentów, którzy odpowiedzieli na kwestionariusze. Z kolei odsetek pacjentów preferujących postać doustną był bardzo niski i wynosił odpowiednio 2% w próbie *ATLAS* oraz 1% w badaniu *FLAIR*.

Na podstawie przeprowadzonej analizy dla 48 tygodni wykazano, iż statystycznie istotne różnice pomiędzy porównywanymi grupami (CAB LA + RPV LA Q4W vs. cART) na niekorzyść schematu CAB LA + RPV LA Q4W wystąpiły w przypadku następujących punktów z zakresu oceny profilu bezpieczeństwa: zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane ogółem, z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia, zdarzenia niepożądane w stopniu nasilenia ≥ 3 , zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, poszczególne zdarzenia niepożądane: ból głowy, ból pleców, gorączka, zmęczenie, hemoroidy, zawroty głowy, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem: zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane ogółem, z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia, zdarzenia niepożądane w stopniu nasilenia ≥ 3 , AEs w stopniu nasilenia ≥ 3 , z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia, AEs prowadzące do przerwania leczenia, gorączka, zmęczenie. Dla pozostałych punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa nie odnotowano istotnie statystycznych różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

W przypadku badania *FLAIR* na podstawie wykonanych obliczeń statystycznych dla 96 tygodni leczenia wykazano, iż statystycznie istotne różnice pomiędzy porównywanymi grupami (CAB LA + RPV LA Q4W vs. cART) na niekorzyść schematu CAB LA + RPV LA Q4W wystąpiły w przypadku następujących punktów z zakresu oceny profilu bezpieczeństwa: AEs ogółem, z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia, bóle głowy, bóle pleców, gorączka, AEs ogółem związane z leczeniem (z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia), gorączka związana z leczeniem, ból głowy związany z leczeniem, astenia związana z leczeniem, wzrost temperatury ciała związany z leczeniem oraz AEs ≥ 3 stopnia, wyłączając reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

Porównanie pośrednie

Porównanie pośrednie CAB LA+RPV LA Q8W vs. cART zostało przeprowadzone w oparciu o wyniki 3 randomizowanych badań klinicznych, które umożliwiły wykonanie takiego porównania, w tym 1 badanie dotyczące wnioskowanej interwencji (CAB LA+RPV LA Q8W): *ATLAS-2M* oraz 2 badania dotyczące złożonej terapii antyretrowirusowej: *ATLAS* oraz *FLAIR*. Wspólną grupą referencyjną było ramię CAB LA+RPV LA Q4W.

Należy podkreślić, iż w przypadku badania *ATLAS-2M* w porównaniu pośrednim uwzględniono wyłącznie pacjentów bez wcześniejszej ekspozycji na CAB + RPV. W zidentyfikowanych źródłach dla badania *ATLAS-2M* (m.in. publikacja pełnotekstowa, materiały konferencyjne, dane ze strony *ClinicalTrials*) wyniki odnoszą się w większości do ogólnej populacji pacjentów, w tym również do pacjentów otrzymujących wcześniej cART lub CAB LA + RPV LA (N=1045). Z tego powodu dostępność danych dotyczących skuteczności oraz bezpieczeństwa umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego przez autorów niniejszej analizy dla tej populacji pacjentów (brak wcześniejszej ekspozycji na CAB + RPV) jest ograniczona. W związku z powyższym dane dotyczące porównania pośredniego zostały głównie zaczerpnięte ze zidentyfikowanego opracowania *Chounta 2020* [19, 20].

Przeprowadzona analiza punktów końcowych wskazała na możliwość wykonania porównania pośredniego przez autorów niniejszej analizy dla następujących punktów końcowych: HIV-1 RNA ≥ 50 kopii/ml, supresja wirusologiczna HIV-1 RNA <50 kopii/ml, ocena akceptacji leczenia (ACCEPT) dla 48 tygodni oraz dla 24 i 44-48 tygodni leczenia dla punktu końcowego: ocena satysfakcji pacjentów z leczenia.

Natomiast w publikacji *Chounta 2020* analiza pośrednia została przeprowadzona dla 48 tygodnia leczenia dla następujących punktów końcowych z zakresu skuteczności oraz bezpieczeństwa: zmiana liczby limfocytów CD4 względem wartości wyjściowej (komórki/ μ l), brak danych wirusologicznych w 48 tyg., supresja wirusologiczna HIV-1 RNA <50 kopii/ml oraz HIV-1 RNA ≥ 50 kopii/ml w zależności od wyjściowo stosowanej klasy trzeciego leku, utrata pacjentów z badania z powodu AEs, AEs ogółem podczas fazy *maintenance*, z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia, ciężkie AEs ogółem podczas fazy *maintenance*, z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia oraz AEs w stopniu nasilenia 3-5 podczas fazy *maintenance*, z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia.

Na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego CAB LA+RPV LA Q8W z cART w populacji dorosłych pacjentów z zakażeniem HIV-1 z supresją wirusologiczną (HIV-1 RNA <50 kopii/ml) uprzednio leczonych doustną, standardową terapią antyretrowirusową wykazano istotność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji względem komparatora zarówno w przypadku oceny satysfakcji pacjentów z leczenia (HIVTSQs), jak i dla oceny akceptacji leczenia (ACCEPT). W przypadku oceny satysfakcji pacjentów z leczenia obliczony na podstawie porównania pośredniego MD wynosi odpowiednio 4,97 (95% CI: 3,63; 6,32) dla 24 tygodni leczenia oraz 5,14 (95% CI: 3,66; 6,62) dla 44-48 tygodni leczenia. Natomiast dla oceny akceptacji obliczony na podstawie porównania pośredniego MD wynosi 7,90 (95% CI: 3,54; 12,26) dla 48 tygodnia leczenia. Dla pozostałych analizowanych punktów końcowych z zakresu skuteczności nie wykazano istotnych statystycznie różnic.

Przeprowadzona przez autorów publikacji *Chounta 2020* analiza pośrednia dla porównania CAB LA+RPV LA Q8W z cART w populacji dorosłych pacjentów z zakażeniem HIV-1 z supresją wirusologiczną (HIV-1 RNA <50 kopii/ml) uprzednio leczonych doustną, standardową terapią antyretrowirusową, wykazała brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami dla analizowanych punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej: 1) zmiana liczby limfocytów CD4 względem wartości wyjściowej (komórki/ μ l); 2) brak danych wirusologicznych w 48 tyg. oraz 3) supresja wirusologiczna HIV-1 RNA <50 kopii/ml w zależności od wyjściowo stosowanej klasy trzeciego leku.

Wnioskować, zatem należy, iż skuteczność leczenia kabotegrawirem w dawce wynoszącej 600 mg oraz ryłpiwiryną w dawce 900 mg podawanych w postaci iniekcji domięśniowych co 8 tygodni w populacji dorosłych pacjentów z zakażeniem HIV-1 z supresją wirusologiczną (HIV-1 RNA <50 kopii/ml) uprzednio leczonych doustną, standardową terapią antyretrowirusową, jest porównywalna (nie gorsza) do standardowej, złożonej terapii antyretrowirusowej podawanej w postaci doustnej w zakresie większości punktów końcowych oceniających skuteczność kliniczną. Natomiast w przypadku punktów końcowych ocenianych przez pacjentów (satysfakcja pacjentów z leczenia oraz akceptacja leczenia) wnioskowana interwencja jest terapią o wyższej skuteczności względem leczenia standardowego.

Analiza pośrednia dla porównania CAB LA+RPV LA Q8W vs. cART w populacji dorosłych pacjentów z zakażeniem HIV-1 z supresją wirusologiczną (HIV-1 RNA <50 kopii/ml) uprzednio leczonych doustną, standardową terapią antyretrowirusową, oparta o dane z badań *ATLAS-2M* (ramię CAB LA+RPV LA Q8W) oraz *ATLAS* i *FLAIR* (ramię cART) wykazała brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie następujących punktów końcowych oceniających bezpieczeństwo: 1) utrata pacjentów z badania z powodu AEs; 2) AEs ogółem podczas fazy *maintenance*, z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia; 3) ciężkie AEs ogółem podczas fazy *maintenance*, z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia oraz 4) AEs w stopniu nasilenia 3-5 podczas fazy *maintenance*, z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia.

Leczenie kabotegrawirem w dawce wynoszącej 600 mg oraz ryłpiwiryną w dawce 900 mg podawanych w postaci iniekcji domięśniowych co 8 tygodni w populacji dorosłych pacjentów z zakażeniem HIV-1 z supresją wirusologiczną (HIV-1 RNA <50

kopii/ml) uprzednio leczonych doustną, standardową terapią antyretrowirusową, cechuje się zatem podobnym profilem bezpieczeństwa w porównaniu ze standardową złożoną terapią antyretrowirusową w postaci doustnej.

Dodatkowa analiza efektywności praktycznej

W wyniku wyszukiwania nie zidentyfikowano badań oceniających efektywność praktyczną terapii długo działającej kabotegrawir LA (CAB LA) + ryłpiwiryna LA (RPV LA) (iniekcje domięśniowe) w leczeniu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności typu 1 (HIV-1) u osób dorosłych, u których występuje supresja wirusologiczna (HIV-1 RNA <50 kopii/ml), stosujących wcześniej stały schemat leczenia przeciwretrowirusowego, bez rozpoznanej obecnie lub uprzednio oporności na leki z grupy nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NNRTI) lub inhibitorów integrazy (INI) i bez niepowodzenia wirusologicznego w wywiadzie związanego z zastosowaniem tych leków.

Brak wyników z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kabotegrawiru i ryłpiwiryny w warunkach praktycznych wynika z faktu, iż produkt leczniczy Vocabria® został niedawno dopuszczony do obrotu tj. 17 grudnia 2020 roku w Unii Europejskiej. W USA natomiast FDA zatwierdziła do użytku leki: Cabenuva® (kabotegrawir i ryłpiwiryna, podawane w iniekcjach domięśniowych raz w miesiącu) oraz Vocabria® (doustne tabletki kabotegrawiru). Produkt leczniczy Vocabria® w postaci iniekcji domięśniowych nie jest zarejestrowany w USA.

Dodatkowa analiza skuteczności

Przeprowadzona analiza statystyczna wyników zaczerpniętych z badania LATTE dla 48 oraz 96 tygodni z zakresu oceny skuteczności wykazała brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy CAB30 + RPV i EFV + TDF/FTC lub ABC/3TC w większości kluczowych punktów końcowych. Wyjątek stanowi subpopulacja pacjentów z wyjściowym poziomem HIV-1 RNA <100000 kopii/ml, gdzie w przypadku punktu końcowego supresja wirusologiczna dla 96 tygodni wykazano statystycznie istotną przewagę CAB30 + RPV nad EFV + TDF/FTC lub ABC/3TC (OR=4,93 [95% CI: 1,79; 13,56]). Ponadto w analizie punktu końcowego brak danych wirusologicznych ze względu na przerwanie leczenia z powodu AEs lub zgonu dla 96 tygodni również odnotowano znamienne statystycznie różnice na korzyść CAB30 + RPV względem EFV + TDF/FTC lub ABC/3TC.

Natomiast w badaniu LATTE-2 na podstawie przeprowadzonych obliczeń wykazano statystycznie istotne różnice pomiędzy analizowanymi grupami na korzyść CAB LA+RPV LA Q8W w porównaniu do CAB + ABC/3TC w zakresie punktów końcowych: supresja wirusologiczna dla 96 tygodni, brak danych wirusologicznych dla 48 tygodni oraz brak danych wirusologicznych z powodu przerwania leczenia z innych przyczyn dla 96 tygodni. W przypadku pozostałych punktów końcowych nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy CAB LA+RPV LA Q8W w porównaniu do CAB + ABC/3TC.

W zakresie porównania CAB LA+RPV LA Q4W z CAB + ABC/3TC nie wykazano znamienych statystycznie różnic w analizie wszystkich punktów końcowych z zakresu skuteczności.

Autorzy badania LATTE-2 przedstawili ponadto wyniki subiektywnej oceny pacjentów w ramach oceny punktu końcowego: satysfakcja z leczenia (HIVTSQs). Obserwowane średnie liczby punktów w 96 tygodniu były większe w grupach pacjentów leczonych w CAB LA+RPV LA Q4W oraz CAB LA+RPV LA Q8W w porównaniu do CAB + ABC/3TC. Istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami obserwowano dla oceny satysfakcji z leczenia wg HIVTSQs dla całkowitej liczby punktów dla porównania CAB LA+RPV LA Q4W vs. CAB + ABC/3TC (p=0,02) oraz dla porównania CAB LA+RPV LA Q8W vs. CAB + ABC/3TC (p<0,001).

Na podstawie długoterminowego badania LATTE-2 wykazano, iż terapia CAB LA + RPV LA w schemacie dawkowania co 4 oraz co 8 tygodni u pacjentów z supresją wirusologiczną zrandomizowanych do terapii długo działającej cechuje się trwałą aktywnością przeciwwirusową przez 5 lat trwania leczenia. W 256 tygodniu 81% uczestników zrandomizowanych do leczenia LA w pierwszym dniu oraz 93% uczestników, którzy przeszli z leczenia doustnego, utrzymało supresję wirusologiczną (RNA HIV-1 <50 kopii/ml). U żadnego z pacjentów nie wystąpiło zdefiniowane protokołem niepowodzenie wirusologiczne.

Biorąc pod uwagę powyższe dane można stwierdzić, że terapia długo działająca CAB LA + RPV LA stanowi potencjalną terapeutyczną alternatywę dla codziennej terapii doustnej, która może pomóc sprostać wyzwaniom, takim jak stygmatyzacja, interakcje lek/żywność, obciążenie pigułkami i przestrzeganie zaleceń.

Analiza uzupełniająca

Dane z badania POLAR wskazują iż, terapia CAB LA + RPV LA w schemacie dawkowania co 2 miesiące pozwoliła na utrzymanie wysokiego poziomu supresji wirusologicznej (<50 kopii/ml). Ponadto żaden z pacjentów nie spełnił kryterium potwierdzonego niepowodzenia wirusologicznego (CVF).

Terapia CAB LA + RPV LA Q2M miała korzystny profil bezpieczeństwa i była dobrze tolerowana. Częstość występowania ISRs zmniejszała się z upływem czasu, przy czym większość odnotowanych reakcji w miejscu wstrzyknięcia sklasyfikowano jako łagodne lub umiarkowane pod względem nasilenia, samoograniczające się w czasie i nie były przyczyną przerwania leczenia.

W zakresie analizy preferencji pacjentów co do zastosowanego leczenia w 12 miesiącu 88% pacjentów z grupy CAB LA + RPV LA Q2M, którzy odpowiedzieli na leczenie preferowało terapię długodziałającą w porównaniu do terapii doustnej CAB + RPV, którą otrzymywali w badaniu LATTE przez okres ≥ 5 lat.

A zatem wyniki z zakresu skuteczności oraz bezpieczeństwa uzyskane w badaniu POLAR wskazują, iż terapia CAB LA + RPV LA w schemacie dawkowania co 2 miesiące jest skuteczną i dobrze tolerowaną terapią podtrzymującą w przypadku zakażenia HIV-1, która jest bardziej preferowana niż codzienna standardowa terapia doustna.

Na podstawie analizy przeprowadzonej przez autorów badania Talarico 2020 pomiędzy analizowanymi grupami CAB LA + RPV LA Q4W, CAB LA + RPV Q8W oraz cART odnotowano zbliżone odsetki pacjentów z białkami HIV-1 RNA, wynikami odnośnie miana wirusa TND oraz poziomem HIV-1 RNA <2 kopii/ml przez 48 tygodni. U większości pacjentów (89%-100%) z białkami HIV-1 RNA stwierdzono supresję wirusologiczną (przy zastosowaniu algorytmu oceny stanu chwilowego). Uzyskane dane dodatkowo podkreślają siłę działania przeciwwirusowej terapii długo działającej CAB + RPV w leczeniu pacjentów z zakażeniem HIV-1.

W przeprowadzonej analizie *post-hoc* Margolis 2020 wykazano, że cztery współzmiennie były istotnie związane ze zwiększeniem ryzyka potwierzonego niepoddenia wirusologicznego: stwierdzona na początku leczenia obecność mutacji związanych z wytworzeniem oporności na ryłpiwirynę, zidentyfikowana przy użyciu określających genotyp testów prowirusowego DNA, podtyp A6/A1 HIV-1 (związany z polimorfizmem integrazy L41I), minimalne stężenie ryłpiwiryny 4 tygodnie po rozpoczynającym leczenie wstrzyknięciu oraz wskaźnik masy ciała wynoszący co najmniej 30 kg/m² (związany z farmakokinetyką kabotegrawiru). Ponadto żaden z czynników początkowych, jeśli występował osobno, nie był czynnikiem pozwalającym przewidzieć niepowodzenie wirusologiczne. Jednakże jednoczesne występowanie co najmniej dwóch czynników początkowych było związane ze zwiększeniem ryzyka CVF: mutacji związanych z wytworzeniem oporności na ryłpiwirynę, podtyp A6/A1 HIV-1 lub BMI ≥ 30 kg/m².

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa

Przeprowadzona dodatkowa ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że produkt leczniczy Vocabria® stosowany w połączeniu z ryłpiwiryną jest lekiem o dobrze zdefiniowanym profilu bezpieczeństwa.

W wyniku przeszukania strony Europejskiej Agencji Leków (EMA) odnaleziono Plan Zarządzania Ryzykiem dla produktu leczniczego Vocabria®, w którym zawarto istotne informacje na temat bezpieczeństwa skierowanego do osób wykonujących zawody medyczne. W dokumencie wskazuje się, że podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii ujęte w ramach tego planu.

Na stronach URPLWMIpB, MHRA, FDA oraz WHO Uppsala Monitoring Centre nie odnaleziono żadnych informacji dotyczących działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Vocabria®.

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Vocabria® najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi, występującymi w trakcie leczenia kabotegrawirem w połączeniu z ryłpiwiryną były: bóle głowy, reakcje miejscu wstrzyknięcia oraz gorączka. Odnotowano wystąpienie 3663 reakcji w miejscu wstrzyknięcia na 14682 wykonanych iniekcji. Nasilenie reakcji było na ogół łagodne (stoperń 1 u 75% pacjentów) lub umiarkowane (stoperń 2 u 36% pacjentów). U 4% wystąpiły ciężkie reakcje w miejscu wstrzyknięcia (3 stopień nasilenia). Natomiast u żadnego pacjenta nie odnotowano wystąpienia reakcji w miejscu wstrzyknięcia o stopniu nasilenia 4.

Podczas 96 tygodniowego czasu trwania badania LATTE w grupie pacjentów leczonych schematem CAB30+RPV do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należały: infekcje górnych dróg oddechowych (28% pacjentów), biegunka (23% pacjentów), ból głowy (22% pacjentów) oraz nudności (20% pacjentów). Natomiast do najczęstszych zdarzeń niepożądanych w grupie cART (EFV + TDF/FTC lub ABC/3TC) należały: zawroty głowy (29% pacjentów), bezsenność (24% pacjentów), niezwykle sny (24% pacjentów) oraz nudności (21% pacjentów). Z kolei podczas trwania badania LATTE-2 w grupie chorych otrzymujących CAB LA+RPV LA Q4W oraz CAB LA+RPV LA Q8W najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi był ból w miejscu wstrzyknięcia. Odsetki pacjentów, u których odnotowano ból w miejscu wstrzyknięcia wynosiły odpowiednio 97% w ramieniu CAB LA+RPV LA Q4W oraz 96% w ramieniu CAB LA+RPV LA Q8W. Do innych, najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należały: zapalenie nosogardzieli (Q4W: 35%, Q8W: 30%), guzek w miejscu wstrzyknięcia (Q4W: 31%, Q8W: 25%) oraz obrzęk w miejscu wstrzyknięcia (Q4W: 35%, Q8W: 30%). W grupie

pacjentów leczonych CAB + ABC/3TC najczęściej występowały: zapalenie nosogardzieli (39%), ból głowy (25%) oraz biegunka (20%).

W badaniu *LATTE-2* przeprowadzona długoterminowa ocena bezpieczeństwa (256 tyg.) wykazała, że terapia CAB LA + RPV LA w obu schematach dawkowania jest terapią dobrze tolerowaną przez okres 5 lat. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była wysoka, jednakże miały one przeważnie łagodne i umiarkowane nasilenie i ustępowały w ciągu średnio 2-3 dni.

Przeprowadzona ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że leczenie zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności typu 1 (HIV-1) u osób dorosłych, u których występuje supresja wirusologiczna (HIV-1 RNA <50 kopii/ml) przy zastosowaniu terapii CAB LA + RPV LA jest bardzo dobrze tolerowane oraz bezpieczne.

1. METODYKA

1.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [1] oraz w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration* (*Cochrane Reviewer's Handbook*) [4]. Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. Raportom HTA – z ang. *Health Technology Assessment*) sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o finansowanie produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce.

Celem analizy efektywności klinicznej jest dostarczenie decydentowi informacji o skuteczności i bezpieczeństwie technologii medycznej, opartej na dowodach naukowych poddanych krytycznej ocenie wiarygodności. Zgodnie z wymogami AOTMiT prezentowana analiza zawiera następujące elementy:

- analizę efektywności klinicznej, tj. analizę skuteczności i bezpieczeństwa wykonaną metodą systematycznego przeglądu badań klinicznych według aktualnych standardów *Cochrane Collaboration* [4];
- ocenę efektywności praktycznej dokonaną w oparciu o wyniki badań z zakresu praktyki klinicznej.

Zgodnie z metodyką przeglądu systematycznego prowadzonego na potrzeby raportu HTA analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w następujących etapach:

- analiza problemu decyzyjnego, zakończona sformułowaniem pytania klinicznego w schemacie PICOS, tj. zdefiniowaniem:
 - (P - *population*) populacji pacjentów, której dotyczy rozpatrywany problem decyzyjny;
 - (I - *intervention*) interwencji zdrowotnej (tj. procedury lub produktu leczniczego, z określeniem sposobu dawkowania i innych elementów definicyjnych technologii medycznej stanowiącej przedmiot procesu decyzyjnego);
 - (C - *comparison*) interwencji porównywanej, tzw. komparatora (tj. technologii, która w największym stopniu zostanie zastąpiona przez ocenianą interwencję – tzw. „aktualnej praktyki”);
 - (O - *outcomes*) efektów zdrowotnych, które będą stanowić przedmiot oceny (tj. wyników istotnych klinicznie - których zmiana ma znaczenie dla pacjenta i/lub systemu ochrony zdrowia);
 - (S - *study design*) typu badań, których metodyka umożliwiła uzyskanie wiarygodnych danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej interwencji (na najlepszą ocenę skuteczności interwencji pozwalają poprawnie zaprojektowane i przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, natomiast w ocenie bezpieczeństwa istotny jest ponadto długi okres obserwacji i duża liczebność próby).

Analiza problemu decyzyjnego została przedstawiona w osobnym dokumencie [5].

- Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, obejmujące następujące elementy:
 - sformułowanie kryteriów włączenia/wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS;
 - konstrukcja strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego;
 - przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu;
 - systematyczna selekcja badań naukowych, na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji.

- Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.
- Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy.
- Analiza jakościowa:
 - narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu;
 - wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób, szczegółów metodyki badań i zastosowanej interwencji leczniczej, uzyskanych wyników zdrowotnych oraz wyniku oceny wiarygodności (tzw. *evidence tables*).
- Analiza ilościowa:
 - ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach randomizowanych;
 - wykonanie zestawień tabelarycznych wyników dla ocenianych punktów końcowych dla analizowanych opcji terapeutycznych, w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównań bezpośredniego i pośredniego (np. brak badań RCT dla komparatora).
- Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi PRISMA [6].
- Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych.
- Wnioski końcowe.

Wyszukiwanie i selekcję informacji zawartych w publikacjach opisujących badania włączone do przeglądu systematycznego przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do ekstrakcji danych.

1.2. Pytanie kliniczne

Celem analizy klinicznej jest porównanie efektywności klinicznej terapii długo działającej kabotegrawir LA (CAB LA) + rylpiwiryna LA (RPV LA) (iniekcje domięśniowe), w leczeniu zakażenia ludzkim wirusem upośledzenia odporności typu 1 (HIV-1) u dorosłych pacjentów z supresją wirusologiczną (HIV-1 RNA <50 kopii/ml), stosujących stały schemat leczenia przeciwretrowirusowego, bez rozpoznanej obecnie lub uprzednio oporności na leki z grupy nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NNRTI) lub inhibitorów integrazy (INI) i bez niepowodzenia wirusologicznego w wywiadzie związanego z zastosowaniem tych leków), ze złożoną terapią antyretrowirusową (cART).

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *GSK Services Sp. z o.o.*

1.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu

Predefiniowane kryteria włączenia badań klinicznych do analizy głównej zostały sformułowane w oparciu o schemat PICOS.

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu (PICOS)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Dorośli zakażeni ludzkim wirusem upośledzenia odporności typu 1 (HIV- 1), u których występuje supresja wirusologiczna (HIV-1 RNA <50 kopii/ml), stosujący stały schemat leczenia przeciwretrowirusowego, bez rozpoznanej obecnie lub	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci pediatryczni • Populacja określona inaczej niż wnioskowana#

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
	uprzednio oporności na leki z grupy nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NNRTI) lub inhibitorów integrazy (INI) i bez niepowodzenia wirusologicznego w wywiadzie związanego z zastosowaniem tych leków.	
Interwencja	Terapia długo działająca kabotegrawir LA (CAB LA) + ryłpiwiryna LA (RPV LA) (iniekcje domięśniowe), stosowana co dwa miesiące. Dawkowanie zgodne z dawkowaniem określonym w ChPL.	Dawkowanie i sposób podania niezgodne z ChPL
Komparatory	Złożona terapia antyretrowirusowa (cART)	<ul style="list-style-type: none"> Dawkowanie niezgodne z zalecanym dla substancji czynnych w rozpatrywanym wskazaniu klinicznym; Inna interwencje alternatywne
Wyniki	<p><u>Skuteczność</u></p> <ul style="list-style-type: none"> supresja wirusologiczna (< 50 kopii/ml), RNA HIV ≥50 kopii/ml, potwierdzone niepowodzenie wirusologiczne (ang. <i>confirmed virological failure</i>) - brak wirusologicznej odpowiedzi na leczenie, preferencje/akceptacja leczenia; ocena jakości życia; Przeżycie (OS – <i>overall survival</i>, PFS – <i>progression free survival</i>, EFS – <i>event free survival</i> DFS – <i>disease free survival</i> itp.); <p><u>Bezpieczeństwo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia/działania niepożądane; ciężkie zdarzenia niepożądane; zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia; utrata pacjentów z badania/leczenia; zgony. 	Punkty końcowe inne niż predefiniowane, np. z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki, oceniające biodostępność lub biochemię leku.
Typ badań	Do analizy głównej zostaną włączone badania wysokiej wiarygodności, czyli randomizowane badania kontrolowane (RCT) III fazy oraz przeglądy systematyczne.	<ul style="list-style-type: none"> Badania nierandomizowane, obserwacyjne, Badania wtórne niestanowiące przeglądów systematycznych##, Opisy przypadków, Listy, komentarze
	W ramach analiz dodatkowych (analiza efektywności praktycznej, dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa, dodatkowa analiza skuteczności, analizy uzupełniające) uwzględniane będą prospektywne i retrospektywne badania obserwacyjne oraz badania randomizowane II fazy.	
Status publikacji	Badania opublikowane w wersji pełnotekstowej*, w języku polskim lub angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innym)	

*W przypadku dostępu do pełnego tekstu, abstrakty opublikowane przed datą publikacji głównej (pełnego tekstu) zostaną wykluczone z analizy, a doniesienie konferencyjne zawierające dodatkowe wyniki upublicznione po dacie publikacji głównej zostaną uwzględnione w ramach niniejszej analizy; W dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa nie uwzględniano doniesień dostępnych jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych;

#w przypadku braku badań oceniających efektywność stosowania CAB+RPV we analizowanej populacji pacjentów, włączano również doniesienia naukowe dla populacji szerszej niż wnioskowana

##w przypadku analiz dodatkowych w razie potrzeby posilkowano się również opracowaniami zawierającymi dane spoolowane z kilku badań

W niniejszym przeglądzie systematycznym zostaną również uwzględnione, jak po części wspomniano powyżej, dodatkowe badania/dane oceniające terapię długo działającą kabotegrawir + ryłpiwiryna, niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej:

- w ramach dodatkowej analizy bezpieczeństwa:
 - profil bezpieczeństwa kabotegrawiru i rylpiwiryny na podstawie ChPL Vocabria® oraz ChPL Edurant®;
 - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, udostępniane na stronach internetowych URPLW MiPB, EMA, FDA, WHO-UMC;
 - badania obserwacyjne (prospektywne i retrospektywne);
- w ramach dodatkowej analizy efektywności praktycznej:
 - prospektywne i retrospektywne badania obserwacyjne, RWE (ang. *real-world evidence*).

Do analizy włączono także opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICOS dla populacji i porównywanych interwencji.

Przy wyszukiwaniu badań pierwotnych sprawdzano również doniesienia ze źródeł innych niż bazy informacji medycznej, w tym bibliografię odnalezionych badań klinicznych. Przeprowadzono również konsultacje z producentem leku.

1.4. Metody identyfikacji badań

1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wymienionych typów opracowań wtórnych, w których oceniano kabotegrawir i rylpiwirynę w leczeniu dorosłych pacjentów zakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności typu 1 (HIV- 1), u których występuje supresja wirusologiczna (HIV-1 RNA <50 kopii/ml) bez rozpoznanej obecnie lub uprzednio oporności na leki z grupy nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NNRTI) lub inhibitorów integrazy (INI) i bez niepowodzenia wirusologicznego w wywiadzie związanego z zastosowaniem tych leków..

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i EMTREE (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
 - MEDLINE przez PubMed;
 - EMBASE;
 - Cochrane Library – *Cochrane Central Register of Controlled Trials & Cochrane Database of Systematic Reviews via OVID*.

Strategię wyszukiwania publikacji w bazach MEDLINE (przez PubMed), EMBASE oraz Cochrane Library (via Ovid) zamieszczono w Załączniku 14.1.

Data ostatniego wyszukiwania badań wtórnych w bazach medycznych to 17.02.2021 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („*present*”).

Selekcję publikacji przeprowadzono według następującego schematu: (1) na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie (2) na podstawie pełnych tekstów publikacji wyłonionych w pierwszym etapie selekcji jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia.

W celu odnalezienia informacji na temat badań przeszukano także piśmiennictwo doniesień naukowych. Pod tym samym kątem analizowano również opracowania wtórne (artykuły poglądowe, przeglądy systematyczne, opracowania medycznych serwisów internetowych). Dodatkowo, dokonano wyszukiwania doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych. Przeszukano też rejestry badań klinicznych.

Selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków [REDAKTOWANE] którzy uzgadniali wspólne stanowisko. W sytuacji gdyby wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją na drodze porozumienia z udziałem osoby trzeciej.

1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych

W celu identyfikacji wszystkich badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu (wg definicji PICOS) skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano badań, których wyniki opublikowano, jak również badań niepublikowanych.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i EMTREE (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące zasoby:

- a) elektroniczne bazy danych:
 - Medline przez PubMed;
 - Cochrane Library (*Cochrane Central Register of Controlled Trials & Cochrane Database of Systematic Reviews via OVID*);
 - EMBASE;
- b) rejestry badań klinicznych:
 - <http://www.clinicaltrials.gov>;
 - <http://www.clinicaltrialsregister.eu>.

Słowa kluczowe w poszczególnych obszarach znaczeniowych zostały połączone operatorem logicznym Boole'a (OR). Pomiędzy obszarami znaczeniowymi zastosowano operator AND.

Selekcja badań pierwotnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków [REDAKTOWANE] a ostateczna strategia tworzona była na drodze porozumienia (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej).

Data ostatniego wyszukiwania badań pierwotnych w bazach medycznych to 17.02.2021 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Strategię wyszukiwania w medycznych bazach danych z uwzględnieniem haseł zmodyfikowanych na potrzeby konkretnej bazy przedstawiono w Załączniku 14.1.

Selekcja

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

- wstępna analiza na podstawie tytułów i streszczeń odnalezionych publikacji;
- selekcja doniesień naukowych w oparciu o pełne teksty publikacji.

Wstępna analiza tytułów i streszczeń oraz selekcja badań na podstawie pełnych tekstów publikacji w oparciu o predefiniowane kryteria, sformułowane w schemacie PICOS została przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków [redacted]. Na poszczególnych etapach selekcji publikacji nie wystąpiły niezgodności między analitykami. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązano by je z udziałem osoby trzeciej na drodze konsensusu.

Na etapie selekcji publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej, okresu obserwacji, liczby pacjentów losowo przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych ani typu publikacji. Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku polskim lub angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innym) (wytyczne AOTMiT).

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA [6].

1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia badań nieopublikowanych dla ocenianej interwencji (kabotegrawir stosowany w połączeniu z ryłpiwiryną) przeszukano następujące rejestry badań klinicznych: www.clinicaltrials.gov i www.clinicaltrialsregister.eu. Wyszukiwanie przeprowadzono według strategii ustalonej przez format bazy danych. Do okna dialogowego wpisano słowa kluczowe: „cabotegrawir AND rilpivirine”.

W wyniku przeszukiwania rejestru badań klinicznych [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) odnaleziono łącznie 14 rekordów, spośród których 4 posiadające status badań zakończonych (*completed*), 8 – z ukończoną fazą rekrutacji (*active, not recruiting*) oraz 2 o statusie - *not yet recruiting*.

W przypadku badań zakończonych (*completed*) 3 badania nie dotyczyły wnioskowanej populacji (badania prowadzone wśród zdrowych osób: NCT01467531, NCT01593046, NCT02799264). Natomiast 1 badanie o statusie *completed* spełniało kryteria włączenia do analizy i pokrywało się z wcześniej odnalezionym rekordem podczas wyszukiwania w bazach *PubMed*, *Cochrane* oraz *Embase* (badanie *LATTE* – NCT01641809).

W przypadku badań o statusie *active, not recruiting* 1 badanie nie dotyczyło wnioskowanej populacji (badanie *MOCHA* [NCT03497676] obejmujące populację dzieci i młodzieży). Natomiast w odniesieniu do badań o statusie *not yet recruiting* 1 badanie było prowadzone w populacji osób zdrowych (NCT04371380). Pozostałe badania kliniczne o statusie *active, not recruiting* oraz *not yet recruiting* odnosiły się do ocenianej interwencji oraz populacji.

W wyniku przeszukiwania rejestru [clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu) na dzień 17.02.2021 r. odnaleziono 4 rekordy, z czego wszystkie odnosiły się do wnioskowanej interwencji i populacji (*ATLAS-2M*, *ATLAS*, *FLAIR*, *LATTE-2*).

Zidentyfikowane badania spełniające kryteria włączenia do przeglądu scharakteryzowano poniżej.

Tabela 2. Badania zidentyfikowane na stronie www.clinicaltrials.gov

Numer NCT	Rodzaj badania, okres obserwacji	Populacja	Interwencje	Status badania
NCT01641809 (Dose Ranging Study of GSK1265744 Plus Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors for	Badanie RCT, okres obserwacji: 96 tygodni	N=243 (CAB + RPV: n=181 efawirenz: n=62) Populacja: ART – <i>naive</i> (pacjenci nieleczeni do 10 dni	CAB (<i>p.o., q.d.</i> ; 10 mg, 30 mg, 60 mg) + RPV (<i>p.o.</i>) vs. 2 NRTI + EFV	Badanie zakończone, z wynikami (badanie <i>LATTE</i>)

Numer NCT	Rodzaj badania, okres obserwacji	Populacja	Interwencje	Status badania
Induction of Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) Virologic Suppression Followed by Virologic Suppression Maintenance by GSK1265744 Plus Rilpivirine)		przez rozpoczęciem badania, przechodzili 24-tyg. fazę indukcji, podczas której otrzymywali doustną ART), HIV-1 RNA ≥ 1000 /ml na początku badania i <50 kopii/ml po fazie indukcji a przed rozpoczęciem fazy z randomizacją		
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01641809				
NCT02938520 201584 (Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Long-acting Intramuscular Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of Virologic Suppression Following Switch From an Integrase Inhibitor in HIV-1 Infected Therapy Naive Participants)	RCT, okres obserwacji: 96 tygodni	N=566 (CAB LA+RPV LA: n=283) Populacja: cART – <i>naïve</i> (pacjenci wcześniej nieleczeni, którzy przed rozpoczęciem udziału w fazie randomizowanej badania FLAIR otrzymywali doustnie DTG/ABC/3TC w ramach 20-tyg. fazy indukcyjnej), HIV-1 RNA ≥ 1000 kopii/ml na początku badania i <50 kopii/ml po fazie indukcji a przed rozpoczęciem fazy z randomizacją	ABC/3TC/DTG (<i>q.d.</i>) następnie randomizacja do CAB LA (<i>i.m.</i>) + RPV LA Q4W vs. kontynuacja cART (<i>p.o.</i>)	Aktywne, z wynikami (badanie FLAIR)
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02938520				
NCT02951052 201585 (Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Switching to Long-acting Cabotegravir Plus Long-acting Rilpivirine From Current Antiretroviral Regimen in Virologically Suppressed HIV-1-infected Adults)	RCT, okres obserwacji: 48 tygodni	N=618 (CAB LA+RPV LA=308) Populacja: HIV-1 RNA < 50 kopii/ml przez ≥ 6 msc. bez CVF w trakcie terapii z udziałem doustnie stosowanych schematów 2NRTI+1 INSTI, NNRTI lub PI	ART (<i>p.o.</i> , <i>q.d.</i>) vs. CAB LA (<i>i.m.</i>) + RPV LA Q4W	Aktywne, z wynikami (badanie ATLAS)
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02951052				
NCT04001803 (Study to Identify and Determine Best	Badanie typu <i>open-label</i> , okres	N=135 Populacja:	CAB LA + RPV LA (<i>i.m.</i>)	Aktywne

Numer NCT	Rodzaj badania, okres obserwacji	Populacja	Interwencje	Status badania
Implementation Practices for Injectable Cabotegravir+Rilpivirine in the United States (US)	obserwacji: 52 tygodnie	dorośli z supresją wirusologiczną		
https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04001803				
NCT02120352 (A Phase IIb Study to Evaluate a Long-Acting Intramuscular Regimen for Maintenance of Virologic Suppression (Following Induction With an Oral Regimen of GSK1265744 and Abacavir/Lamivudine) in Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) Infected, Antiretroviral Therapy-Naive Adult Subjects)	RCT, 96 tygodni (lub 104 tyg. + faza extension)	N=286 Populacja: ART-naive ≤10 dni (pacjenci nieleczeni w trakcie do 10 dni przed rozpoczęciem udziału w badaniu przechodzi 20-tyg. fazę indukcji podczas, której otrzymywali doustnie CAB+ABC/3TC); HIV-1 RNA ≥1000/ml; CD4+ ≥200/mm ³ na początku badania i HIV-1 RNA <50 kopii/ml po fazie indukcji a przed rozpoczęciem fazy z randomizacją	Faza inicjacji: ABC/3TC (i.m. + p.o.) + CAB (p.o.) + RPV (p.o., q.d.), następnie CAB LA (i.m.) + RVP LA Q4W lub Q8W vs. kontynuacja doustnej cART	Aktywne (LATTE-2)
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02120352				
NCT03299049 (Efficacy, Safety and Tolerability Study of Long-acting Cabotegravir Plus Long-acting Rilpivirine (CAB LA + RPV LA) in Human-immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) Infected Adults)	RCT, okres obserwacji: 48 tygodni	N = 1045 Populacja: dorośli z supresją wirusologiczną	CAB LA (i.m.) + RPV LA Q8W vs. CAB LA (i.m.) + RPV LA Q4W	Aktywne, z wynikami (badanie ATLAS-2M)
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03299049				
NCT03639311 (Phase 2b, Open-label, Multicenter, Rollover Study to Assess Antiviral Activity and Safety of Long-acting Cabotegravir (CAB LA) Plus Long-acting Rilpivirine (RPV LA), Administered Every 2 Months (Q2M), in Human Immunodeficiency Virus (HIV)- Positive Subjects From the LATTE Study)	Badanie typu open-label, okres obserwacji: 52 tygodnie	N = 100 Populacja: uczestnicy badania LATTE	CAB LA (i.m.) + RPV LA Q8W vs. DTG + RPV (p.o., q.d.)	Aktywne (POLAR)
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03639311				

Numer NCT	Rodzaj badania, okres obserwacji	Populacja	Interwencje	Status badania
NCT03635788 (The LATITUDE Study: Long-Acting Therapy to Improve Treatment Success in Daily Life)	RCT, okres obserwacji: 180 tygodni	N = 350 Populacja: dorośli z nieoptymalną adherencją	Indukcja i standardowa ART (q.d., p.o.) przy użyciu zachęt ekonomicznych, następnie randomizacja (bez zachęt) do kontynuacji ART (p.o.) vs. CAB LA (i.m.)+ RPV Q4W	Aktywne (LATITUDE)
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03635788				
NCT04399551 (A Study Evaluating Implementation Strategies for Cabotegravir (CAB)+ Rilpivirine (RPV) Long-acting (LA) Injectables for Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Treatment in European Countries)	Badanie typu <i>open-label</i> , okres obserwacji: 12 miesięcy	N = 450 Populacja: dorośli z supresją wirusologiczną	CAB LA + RPV LA	Nie rozpoczęto rekrutacji
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04399551				

Data ostatniego wyszukiwania: 17.02.2021 r.

Tabela 3. Badania zidentyfikowane na stronie www.clinicaltrialsregister.eu

Numer EudraCT	Populacja	Interwencja	Status badania
EudraCT Number: 2017-002946-62 (A Phase IIIb, Randomized, Multicenter, Parallel-group, Non-inferiority, Open-label Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Long-acting Cabotegravir Plus Long-acting Rilpivirine Administered Every 8 Weeks or Every 4 Weeks in HIV-1-infected Adults who are Virologically Suppressed)	Dorośli z supresją wirusologiczną (N=1045)	CAB LA (i.m.) + RPV LA Q8W vs. CAB LA (i.m.) + RPV LA Q4W	Trwające, dostępne wyniki (ATLAS-2M)
EudraCT Number: 2016-001647-39 (A Phase III, randomized, multicenter, parallel-group, non-inferiority, open-label study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of switching to long-acting cabotegravir plus long acting rilpivirine from current INI- NNRTI-, or PI-based antiretroviral regimen in HIV-1-infected adults who are virologically suppressed)	Dorośli z supresją wirusologiczną (N=618)	cART (p.o., q.d.) vs. CAB LA (i.m.) + RPV LA Q4W	Trwające, dostępne wyniki (FLAIR)
EudraCT Number: 2016-001646-25 (A Phase III, Randomized,	Dorośli uprzednio nieleczeni (N=566)	ABC/3TC/DTG (q.d.) następnie randomizacja do CAB	Trwające, dostępne wyniki (FLAIR)

Numer EudraCT	Populacja	Interwencja	Status badania
Multicenter, Parallel-group, Open-Label Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Long-Acting Intramuscular Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of Virologic Suppression Following Switch from an Integrase Inhibitor Single Tablet Regimen in HIV-1 Infected Antiretroviral Therapy Naive Adult Participants)		LA (<i>i.m.</i>) + RPV LA Q4W vs. kontynuacja cART (<i>p.o.</i>)	
EudraCT Number: 2013-000783-29 (A Phase IIb Study Evaluating a Long-Acting Intramuscular Regimen of GSK1265744 plus TMC278 For The Maintenance of Virologic Suppression Following an Induction of Virologic Suppression on an Oral regimen of GSK1265744 plus Abacavir/Lamivudine in HIV-1 Infected, Antiretroviral Therapy-Naive Adult Subjects)	Dorośli uprzednio nieleczeni (N = 286)	Faza inicjacji: ABC/3TC (<i>i.m.</i> + <i>p.o.</i>) + CAB (<i>p.o.</i>) + RPV (<i>p.o.</i> , <i>q.d.</i>), następnie CAB LA (<i>i.m.</i>) + RVP LA Q4W lub Q8W vs. kontynuacja doustnej cART	Trwające, dostępne wyniki (LATTE-2)

Data wyszukiwania: 17.02.2021 r.

1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych

W pierwszym etapie opracowywano dane dotyczące szczegółowej charakterystyki populacji, interwencji i metodyki badań pierwotnych. W dalszej kolejności w publikacjach naukowych poszukiwano wyników prezentowanych jako:

- dane jakościowe:
 - kryteria włączenia pacjentów do badania;
 - charakterystyka interwencji (dawkowanie, leki dozwolone/zabronione itp.);
 - przyjęta definicja punktu końcowego;
 - metoda oceny punktu końcowego;
 - okres obserwacji;
- dane ilościowe:
 - dla zmiennych dychotomicznych: liczba i/lub odsetek osób, u których w okresie obserwacji wystąpił punkt końcowy lub parametrów OR/HR;
 - dla zmiennych ciągłych: wartości przeciętne (średnia) z miarami rozrzutu, wyjściowo i w okresie obserwacji, przeciętna zmiana (średnia) oraz dane dotyczące wielkości różnicy i istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami, różnice średnich zmian.

Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych zostało wykonane niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy ujednoliconych formularzy.

1.6. Ocena jakości danych

1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, rozumiana jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [4]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy, więc od stopnia w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

Celem oceny wiarygodności jest (1) dostarczenie informacji co do stopnia, w jakim można ufać wynikom poszczególnych badań, jak i wynikom metaanaliz oraz (2) ograniczenie wpływu wyników obciążonych błędem na wyniki metaanaliz i wnioski, poprzez wykluczanie badań o niskiej wiarygodności i/lub przeprowadzenie analiz wrażliwości.

Metodykę badań analizowano na podstawie danych zawartych w publikacjach opisujących ich wyniki.

Wiarygodność każdego badania została oceniona niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy identycznych formularzy przedstawionych w załączniku. Wszelkie rozbieżności pomiędzy tak uzyskanymi ocenami rozstrzygano z udziałem osoby trzeciej.

Krytycznej oceny wiarygodności dokonano zgodnie ze standardami *Cochrane Collaboration* [4], w oparciu o analizę ryzyka wystąpienia następujących wypaczeń:

- wypaczenie selekcji (*selection bias*) – ocena na podstawie zastosowanej reguły kolejności alokacji oraz ukrycia kolejności alokacji pacjentów do grup;
- wypaczenie przeprowadzenia badania (*performance bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie związane z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (*attrition bias*) – ocena na podstawie stopnia kompletności w raportowaniu wyników oraz obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie oceny wyników, detekcji (*detection bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie raportowania wyników (*reporting bias*) – ocena kompletności/selektywności publikowania wyników (np. możliwość pominięcia w opisie wyników różnic statystycznie nieistotnych);
- inne potencjalne źródła wypaczeń (np. różnice w okresach obserwacji pomiędzy grupami, lub źródła błędów specyficzne dla określonych schematów badawczych).

Przyjęto następujące kryteria oceny wiarygodności: ≥ 5 punktów – niskie ryzyko błędu systematycznego (wysoka wiarygodność badania), 3-4 punkty – umiarkowane ryzyko błędu systematycznego (umiarkowana wiarygodność badania), < 3 punktów – wysokie ryzyko błędu systematycznego (niska wiarygodność badania).

Interpretując wyniki oceny wiarygodności należy mieć na uwadze, że zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* podstawę oceny wiarygodności badań stanowi wnikliwa analiza jakościowa, pozwalająca na uwzględnienie wagi poszczególnych elementów metodyki badania w stosunku do specyfiki analizowanego problemu zdrowotnego (np. zaślepienie pacjenta może mieć zasadnicze znaczenie w stosunku do punktów końcowych subiektywnie ocenianych przez chorych, nie ma natomiast takiego znaczenia w ocenie

śmiertelności). Ocena jakościowa wiarygodności nie może zostać zastąpiona przez sumaryczny wynik liczbowy w skali oceny jakości.

Każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego zostało sklasyfikowane zgodnie z hierarchią rodzaju doniesień naukowych, zgodnie z wymogami określonymi przez wytyczne HTA [1]. Narzędzie *Cochrane Collaboration* do oceny badań z randomizacją opisano powyżej.

Ocenę wiarygodności badań przeprowadzano wyłącznie dla publikacji pełnotekstowych (nie oceniano badań dostępnych wyłącznie w postaci abstraktów, streszczeń konferencyjnych).

W przypadku zidentyfikowania opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy wykorzystano skalę AMSTAR 2 (*A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*) – do oceny wiarygodności przeglądów systematycznych [8].

Aktualne formularze oceny wiarygodności badań i przeglądów systematycznych w odpowiednich skalach zamieszczono w Załączniku 14.7.

1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna

Wiarygodność zewnętrzna dotyczy stopnia, w jakim wyniki badań klinicznych można uogólnić na populację, w której oceniana interwencja lecznicza ma znaleźć praktyczne zastosowanie. Wiarygodność zewnętrzną badań włączonych do przeglądu systematycznego oceniono w oparciu o następujące elementy:

- reprezentatywność badanych prób dla populacji docelowej (w zakresie charakterystyki demograficznej i klinicznej);
- identyczność interwencji badanej do stosowanej w praktyce (np. pod względem możliwości dostarczenia w warunkach polskiego systemu zdrowotnego elementów opieki medycznej podobnych do tych, które zapewniono w ramach badania klinicznego);
- prawdopodobieństwo uzyskania oczekiwanego efektu zdrowotnego w praktyce na podstawie efektu obserwowanego w badaniach (np. problem przełożenia wyników surogatowych na wyniki o znaczeniu klinicznym).

1.7. Analiza ilościowa

1.7.1. Parametry efektywności klinicznej

Zgodnie z wytycznymi HTA wyniki badań klinicznych prezentowane są za pomocą względnych i bezwzględnych parametrów wielkości efektu interwencji [1].

Wszystkie niezbędne obliczenia wykonane zostały przy użyciu specjalnie stworzonych arkuszy kalkulacyjnych *Microsoft Office Excel 2016*. Zastosowane w nich formuły do obliczania parametrów statystycznych i ich przedziałów ufności wprowadzono zgodnie z zalecanymi metodami [4, 7, 9, 10].

1.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych

Za podstawowy parametr wielkości względnego efektu interwencji (tzw. „parametr względny”) przyjęto iloraz szans (OR – z ang. *odds ratio*), przy czym jeśli autorzy badania przedstawili wyniki jako procentowa różnica efektu leczenia/ryzyka (ang. *treatment effect/risk difference*), w pierwszej kolejności wykorzystywano te dane, które były skorygowane na pewne zmienne określone w metodyce badania. Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* w obliczaniu wartości OR zastosowano metodę Mantela-Haenszla [4], za wyjątkiem sytuacji,

w których w grupie kontrolnej lub interwencyjnej odnotowana liczba zdarzeń jest bardzo mała lub bardzo duża oraz sytuacji, gdy wykazana została heterogeniczność badań.

Zaletę „parametrów względnych” (OR) stanowi ich niewielka wrażliwość na różnice pod względem stopnia wyjściowego narażenia (prawdopodobieństwa wystąpienia punktu końcowego w przypadku pacjentów, u których nie zastosowano ocenianej interwencji – tj. w grupach kontrolnych). Z tego powodu względne miary wyników stanowią preferowaną miarę wyniku końcowego w przeglądach systematycznych. Wartości „parametrów bezwzględnych” są jednak łatwiejsze w interpretacji [4].

Dla punktów końcowych, w przypadku, których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również w postaci parametru *number needed to treat* (NNT), alternatywnie, w zależności od kierunku efektu: *NNH* – *number needed to harm*.

Wielkość efektu dla wyników względnych w postaci częstości lub liczby zdarzeń przedstawiono w sposób opisowy.

1.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych

Wielkość efektu będącego zmienną ciągłą, prezentowano w postaci bezwzględnego parametru efektywności – wartości różnicy średnich (MD – *mean difference; difference in means*) – dla średnich zmian względem wartości wyjściowej. Niektóre wyniki dostępne były w postaci median zmian, zatem przedstawiono dostępne i obliczone przez autorów badań wyniki dla różnic median zmian.

1.8. Metaanaliza statystyczna

1.8.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy

Ilościowa synteza rezultatów badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna) dokonywana jest w celu oceny efektu interwencji przy zwiększonej mocy statystycznej i precyzji oszacowania [4]. Wiarygodna ocena efektu interwencji, poprzez dokonanie syntezy wyników badań pierwotnych na drodze metaanalizy statystycznej, jest uzasadniona tylko w sytuacji, gdy różnice pomiędzy badaniami (pod względem metodyki, charakterystyki prób i interwencji, definicji punktów końcowych, itp.) nie są na tyle znaczące, aby uniemożliwić uogólnienie uśrednionego wyniku na rzeczywistą populację pacjentów, adekwatną do badanego problemu zdrowotnego. W celu podjęcia decyzji, co do zasadności wykonania metaanalizy przeprowadzana jest wszechstronna ocena heterogeniczności badań. Na podstawie skali oraz rodzaju różnic stwierdzonych pomiędzy badaniami podejmowana jest decyzja o (1) wykonaniu lub niepodejmowaniu metaanalizy wyników oraz, jeżeli jednorodność badań jest wystarczająca do wykonania metaanalizy (2) wybór metody oceny efektu interwencji.

Ocenę efektu można przeprowadzić w oparciu o modele efektów stałych (*fixed effect*) lub model efektów losowych (*random effect*).

W modelu efektów stałych przyjmuje się założenie, że każde z badań mierzy dokładnie ten sam efekt interwencji, a ewentualna rozbieżność wyników jest związana wyłącznie z elementem losowości). Z kolei w modelu efektów losowych przyjmuje się założenie, że każde z badań mierzy w gruncie rzeczy nieco inny efekt (drobne różnice w metodologii, czy przedmiocie badania) i szacowany jest średni efekt interwencji.

1.8.2. Analiza heterogeniczności

Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* [4] rozważane są następujące rodzaje heterogeniczności, wyróżnione z uwagi na źródło obserwowanego zróżnicowania wyników:

- heterogeniczność kliniczna, wynikająca z odmienności kryteriów włączenia, charakterystyki pacjentów lub interwencji, definicji ocenianych punktów końcowych;
- heterogeniczność metodologiczna, spowodowana różnicami pod względem schematu badawczego i innych czynników wpływających na ryzyko wypaczenia wyników;
- heterogeniczność statystyczna, tj. zróżnicowanie pod względem wyników leczenia, badane metodami statystycznymi; wynika z heterogeniczności klinicznej lub metodologicznej badań.

Ocena heterogeniczności wyników (tj. heterogeniczności statystycznej) dokonywana jest w oparciu o wyniki testów statystycznych. Parametrami najlepiej informującymi o heterogeniczności badań są statystyki Q Cochran oraz I^2 [4]. Statystyka Q pozwala ocenić czy obserwowane różnice pomiędzy efektami uzyskanymi w poszczególnych badaniach można przypisać wyłącznie zmienności losowej. Przyjmuje się, że różnica pomiędzy zmiennością oczekiwaną (tj. wynikającą z działania przypadku) a obserwowaną, wskazuje na występowanie heterogeniczności przy wartości $p < 0,1$. Niemniej jednak, z uwagi na niską moc testu Q, w przypadku niskiej liczebności prób włączonych do metaanalizy i/lub małej liczby badań, brak statystycznej istotności wyniku testu Q nie stanowi wystarczającego uzasadnienia dla wykonania metaanalizy. Podobnie (rzadziej) w przypadku bardzo wysokiej liczby badań włączonych do metaanalizy wykazywana przez test heterogeniczność może nie mieć znaczenia klinicznego. Z tego względu, zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration*, kluczowe decyzje dotyczące wykonania metaanalizy oraz wyboru metody statystycznej (modelu) dokonywane są przede wszystkim w oparciu o ocenę zróżnicowania klinicznego i metodycznego badań pierwotnych, a w dalszej kolejności – w zależności od wyników testów heterogeniczności.

1.8.3. Wybór modelu oceny efektu

Za podstawową metodę oceny efektu w łącznej populacji badań przyjmuje się model efektów stałych (*fixed effect*) Mantela-Haenszela, ponieważ wartość uzyskiwaną w wyniku zastosowania tej metody uważana jest za najlepsze przybliżenie rzeczywistego efektu interwencji [4]. Uzyskanie wiarygodnych oszacowań w modelu efektów stałych (zwłaszcza wartości granic przedziału ufności) ograniczone jest do sytuacji, w której badania (1) nie wykazują znaczącego zróżnicowania klinicznego i/lub metodologicznego, jak również (2) nie stwierdza się istotnej heterogeniczności statystycznej (za wyjątkiem rzadkich sytuacji, w których liczba badań włączonych do metaanalizy jest bardzo wysoka). Dla takiego modelu w przypadku danych dychotomicznych metaanalizę przeprowadzono metodą Mantela-Haenszela, a dla danych typu ciągłego metodą *Inverse Variance*. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności statystycznej, pomimo braku znaczących różnic pod względem metodologicznej i klinicznej charakterystyki badań (zatem w sytuacji, w której źródło heterogeniczności pozostaje trudne do wyjaśnienia), rozważane jest zastosowanie modelu efektów losowych DerSimoniana-Lairda (*random effect*) [4, 11].

Omawiany typ metaanalizy pozwala na oszacowanie wielkości uśrednionego efektu interwencji. Istotnym warunkiem ograniczającym zastosowanie modelu efektów losowych jest konieczność wykluczenia sytuacji, w której obserwowane różnice efektów pomiędzy badaniami mogą wynikać z obciążenia wyników jednego lub większej liczby włączonych badań błędem systematycznym.

Odrębnie rozważane były sytuacje, w których wykonywana jest metaanaliza zdarzeń rzadkich.

1.8.4. Metaanaliza wyników dla zdarzeń rzadkich

Zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* w analizie prawdopodobieństwa zdarzeń rzadkich nie należy przeprowadzać obliczeń w modelu efektów losowych (metodą DerSimoniana-Lairda) ze względu na znaczne ryzyko uzyskania wyniku obciążonego błędem [4]. W związku z tym, jeżeli w przypadku każdego z badań

włączonych do metaanalizy przynajmniej w jednej z grup wystąpiły zerowe (lub bliskie 0) liczebności zdarzeń pod uwagę brane były wyłącznie metody Peto oraz Mantela-Haenszela.

Metoda Peto funkcjonuje poprawnie dla małej (dużej) liczby zdarzeń, przy niewielkim skutku interwencji oraz przy zrównoważonych liczebnie grupach w większości badań. W pozostałych przypadkach wartość oczekiwana OR jest wyraźnie zaburzana (zbliżana ku wartości 1).

W związku z powyższym przeprowadzono meta-analizę metodą Peto, gdy spełnione były następujące warunki:

- w każdym badaniu odsetek pacjentów, u których dany punkt końcowy wystąpił/nie wystąpił, nie przekroczył 1%;
- można było mówić o względnie małym efekcie interwencji tj. $0,5 \leq OR \leq 2$;
- została zachowana równowaga grup zarówno w obrębie większości pojedynczych badań, jak i ich łącznych (zsumowanych) wielkości.

Wartości pozostałych parametrów efektywności (tj. ryzyka względnego oraz parametrów bezwzględnych) obliczono z zastosowaniem metody Mantela-Haenszela (ponieważ metoda Peto służy wyłącznie do kalkulacji OR).

2. OPUBLIKOWANE PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT należy przeprowadzić systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych w ramach rozpatrywanego problemu decyzyjnego, celem odnalezienia badań z najwyższego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych. Najwyższy poziom wiarygodności zajmują przeglądy systematyczne (z metaanalizą lub bez niej), odzwierciedlające problem kliniczny pod względem badanego punktu końcowego, populacji, komparatora, pod warunkiem, że są one aktualne i zgodne z wytycznymi przeprowadzania takich badań. Przeprowadzono ww. systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych – przeglądów systematycznych (z lub bez metaanalizy) oraz raportów HTA.

Przeszukano następujące bazy badań wtórnych:

- Cochrane Library (*Cochrane Database of Systematic Reviews via OVID*),
- MEDLINE przez Pubmed,
- EMBASE.

Aktualne wyszukiwanie artykułów w ww. bazach medycznych przeprowadzono do dn. 17.02.2021 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Zgodnie z polskimi Wytycznymi HTA [1] w niniejszym rozdziale należy wskazać opublikowane badania wtórne, spełniające kryteria PICOS w zakresie poszukiwanej populacji i porównywanych technologii medycznych.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 2 przeglądy systematyczne:

- *Badowski et al., Two’s a Company, Three’s a Crowd: A Review of Initiating or Switching to a Two-Drug Antiretroviral Regimen in Treatment-Naïve and Treatment-Experienced Patients Living with HIV-1, Infect Dis Ther. 2020 Jun; 9(2): 185–208. doi: 10.1007/s40121-020-00290-w [1];*
- *Durham SH, Chahine EB. Cabotegravir-Rilpivirine: The First Complete Long-Acting Injectable Regimen for the Treatment of HIV-1 Infection Ann Pharmacother. 2021 Feb 16:1060028021995586. doi: 10.1177/1060028021995586. Online ahead of print [2].*

W tabeli poniżej zestawiono metodykę, kryteria selekcji, najważniejsze wyniki i wnioski odnalezionych przeglądów systematycznych.



Tabela 4. Tabełaryczne zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych

Przeгляд systematyczny	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																					
<p>Badowski 2020 [1]</p> <p>Źródło finansowania: brak</p> <p>Podtyp badania: IB</p>	<p>Cel: analiza obecnych danych naukowych oraz ocena skuteczności dwulekowej terapii antyretrowirusowej u pacjentów z HIV-1 wcześniej nieleczonych i uprzednio leczonych</p> <p>Synteza wyników: przeгляд systematyczny</p> <p>Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: styczeń 2009 - styczeń 2020 r.</p> <p>Ocena wiarygodności (AMSTAR 2): krytycznie niska</p>	<p>Populacja: Dorośli pacjenci z zakażeniem HIV-1 zarówno wcześniej nieleczeni, jak i uprzednio leżeni</p> <p>Interwencje: Terapie dwulekowe</p> <p>Komparatory: Aktywne leczenie</p> <p>Punkty końcowe: Skuteczność kliniczna: HIV-1 RNA < 50 kopii/ml, potwierdzone niepowodzenie wirusologiczne</p> <p>Metodyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • typ badania: badania kliniczne z co najmniej jednym aktywnym komparatorem oraz oceniające poziom wirerii (HIV-1 RNA) podczas leczenia • przeszukiwane bazy: PubMed, EMBASE, MEDLINE, Google Scholar, materiały konferencyjne, bibliografia • słowa kluczowe: „infekcja HIV-1”, „terapia antyretrowirusowa”, „terapia podwójna”, „schemat dwulekowy”, „terapia dwulekowa” • kryteria wykluczenia: Wyłączono badania bez aktywnego komparatora oraz bez adekwatnych punktów końcowych (brak oceny poziomu HIV-1 RNA) • język: 	<p>Włączone badania: Do przeglądu zostało włączonych ogółem 33 badania, z czego 4 odnoszące się do CAB LA + RPV LA: FLAIR, LATTE-2, LATTE oraz ATLAS.</p> <p>Wyniki: Wyniki odnoszące się do ocenianej interwencji zamieszczono w poniższej tabeli.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Badanie</th> <th>HIV-1 RNA < 50 kopii/ml, %</th> <th>Potwierdzone niepowodzenie wirusologiczne, n</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>FLAIR</td> <td>48 tydz.: CAB LA + RPV LA: 94%, cART: 93%</td> <td>48 tydz.: CAB LA + RPV LA: 4 pts., cART: 3 pts.</td> </tr> <tr> <td>LATTE-2</td> <td>96 tydz.: CAB LA + RPV LA (Q4W): 87%, CAB LA + RPV LA (Q8W): 94%, cART: 84%</td> <td>96 tydz.: CAB LA + RPV LA (Q8W): 2 pts., cART: 1 pts.</td> </tr> <tr> <td>LATTE</td> <td>160 tydz.: CAB LA + RPV LA (Q4W): 83%, CAB LA + RPV LA (Q8W): 90%, Q4W optimized: 100%</td> <td>160 tydz.: nie odnotowano nowych przypadków wystąpienia niepowodzenia wirusologicznego</td> </tr> <tr> <td>ATLAS</td> <td>96 tydz.: CAB 10: 68%, CAB 30: 75%, CAB 60: 84%, EFV+2NRTIs: 63%</td> <td>96 tydz.: CAB 10: 2 pts., CAB 30: 1 pts., EFV +2 NRTIs: 2 pts.</td> </tr> <tr> <td></td> <td>144 tydz.: CAB 10: 58%, CAB 30: 67%, CAB 60: 77%</td> <td>144 tydz.: CAB 10: 2 pts., CAB 30: 1 pts.</td> </tr> <tr> <td></td> <td>48 tydz.: CAB LA + RPV LA: 93%, cART: 96%</td> <td>48 tydz.: CAB LA + RPV LA: 3 pts., cART: 4 pts.</td> </tr> </tbody> </table> <p>Wnioski: Kabotegawir stosowany w połączeniu z rylpiwiryną oceniany był zarówno w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych, jak i u pacjentów uprzednio leczonych. W populacji pacjentów wcześniej nieleczonych CAB LA + RPV LA wykazał bardzo dobre wyniki w osiągnięciu i czasie trwania supresji wirusologicznej, wykazuje bardzo dobrą tolerancję oraz brak znaczącej oporności na leczenie.</p>	Badanie	HIV-1 RNA < 50 kopii/ml, %	Potwierdzone niepowodzenie wirusologiczne, n	FLAIR	48 tydz.: CAB LA + RPV LA: 94%, cART: 93%	48 tydz.: CAB LA + RPV LA: 4 pts., cART: 3 pts.	LATTE-2	96 tydz.: CAB LA + RPV LA (Q4W): 87%, CAB LA + RPV LA (Q8W): 94%, cART: 84%	96 tydz.: CAB LA + RPV LA (Q8W): 2 pts., cART: 1 pts.	LATTE	160 tydz.: CAB LA + RPV LA (Q4W): 83%, CAB LA + RPV LA (Q8W): 90%, Q4W optimized: 100%	160 tydz.: nie odnotowano nowych przypadków wystąpienia niepowodzenia wirusologicznego	ATLAS	96 tydz.: CAB 10: 68%, CAB 30: 75%, CAB 60: 84%, EFV+2NRTIs: 63%	96 tydz.: CAB 10: 2 pts., CAB 30: 1 pts., EFV +2 NRTIs: 2 pts.		144 tydz.: CAB 10: 58%, CAB 30: 67%, CAB 60: 77%	144 tydz.: CAB 10: 2 pts., CAB 30: 1 pts.		48 tydz.: CAB LA + RPV LA: 93%, cART: 96%	48 tydz.: CAB LA + RPV LA: 3 pts., cART: 4 pts.
Badanie	HIV-1 RNA < 50 kopii/ml, %	Potwierdzone niepowodzenie wirusologiczne, n																						
FLAIR	48 tydz.: CAB LA + RPV LA: 94%, cART: 93%	48 tydz.: CAB LA + RPV LA: 4 pts., cART: 3 pts.																						
LATTE-2	96 tydz.: CAB LA + RPV LA (Q4W): 87%, CAB LA + RPV LA (Q8W): 94%, cART: 84%	96 tydz.: CAB LA + RPV LA (Q8W): 2 pts., cART: 1 pts.																						
LATTE	160 tydz.: CAB LA + RPV LA (Q4W): 83%, CAB LA + RPV LA (Q8W): 90%, Q4W optimized: 100%	160 tydz.: nie odnotowano nowych przypadków wystąpienia niepowodzenia wirusologicznego																						
ATLAS	96 tydz.: CAB 10: 68%, CAB 30: 75%, CAB 60: 84%, EFV+2NRTIs: 63%	96 tydz.: CAB 10: 2 pts., CAB 30: 1 pts., EFV +2 NRTIs: 2 pts.																						
	144 tydz.: CAB 10: 58%, CAB 30: 67%, CAB 60: 77%	144 tydz.: CAB 10: 2 pts., CAB 30: 1 pts.																						
	48 tydz.: CAB LA + RPV LA: 93%, cART: 96%	48 tydz.: CAB LA + RPV LA: 3 pts., cART: 4 pts.																						

Przeгляд systematyczny	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski															
		angielski.	Kabotegrawir stosowany w połączeniu z rylpiwiryną stanowi bardzo obiecującą terapię dzięki nowatorskiej formule.															
Durham 2021 [1]	<p>Cel: analiza skuteczności oraz bezpieczeństwa kabotegrawiru stosowanego w skojarzeniu z rylpiwiryną w leczeniu zakażenia HIV-1</p> <p>Synteza wyników: przeгляд systematyczny</p> <p>Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: 2010 - styczeń 2021 r.</p> <p>Ocena wiarygodności (AMSTAR 2): krytycznie niska</p>	<p>Populacja: Dorośli pacjenci z zakażeniem HIV-1, którzy osiągnęli supresję wirusologiczną przy leczeniu z zastosowaniem standardowej terapii antyretrowirusowej</p> <p>Interwencja: CAB LA + RPV LA</p> <p>Komparatory: Standardowa terapia antyretrowirusowa</p> <p>Punkty końcowe: Skuteczność kliniczna (HIV-1 RNA <50 kopii/ml, HIV-1 RNA ≥50 kopii/ml), bezpieczeństwo, tolerancja, farmakokinetyka, interakcje lekowe</p> <p>Metodyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • typ badania: badania w języku angielskim oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii CAB LA + RPV LA w leczeniu zakażenia HIV-1 • przeszukiwane bazy: PubMed, Google Scholar, przeszukiwano artykuły, abstrakty konferencyjne, referencje publikacji pod kątem identyfikacji odpowiednich danych. Dane pozyskiwano również ze strony internetowej producenta • słowa kluczowe: „S/GSK1265744”, „GSK744”, „kabotegrawir”, „rylpiwiryna” 	<p>Włączone badania: Autorky przeгляdu <i>Durham 2021</i> w zakresie danych dotyczących efektywności klinicznej włączyli 5 badań - <i>LATTE-2</i>, <i>LATTE</i>, <i>ATLAS</i>, <i>FLAIR</i> oraz <i>ATLAS-2M</i>.</p> <p>Wyniki: Wyniki odnoszące się do ocenianej interwencji zamieszczono w poniższej tabeli.</p>															
			<table border="1"> <thead> <tr> <th>Badanie</th> <th>HIV-1 RNA <50 kopii/ml, %</th> <th>HIV-1 RNA ≥50 kopii/ml, %</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>LATTE</td> <td>48 tydz.: CAB10+RPV: 80%, CAB30+RPV: 80%, CAB60+RPV: 87%, EFV+2NRTIs: 71% 96 tydz.: CAB10+RPV: 68%, CAB30+RPV: 75%, CAB60+RPV: 84%, EFV+2NRTIs: 63%</td> <td>96 tydz.: CAB10+RPV: 7%, CAB30+RPV: 2%, CAB60+RPV: 2%, EFV+2NRTIs: 2%</td> </tr> <tr> <td>LATTE-2</td> <td>32 tydz.: CAB LA+RPV LA Q4W: 94% CAB LA+RPV LA Q8W: 95% CAB + ABC/3TC: 91% 48 tydz.: CAB LA+RPV LA Q4W: 91% CAB LA+RPV LA Q8W: 92% CAB + ABC/3TC: 89% 96 tydz.: CAB LA+RPV LA Q4W: 87% CAB LA+RPV LA Q8W: 94% CAB + ABC/3TC: 84%</td> <td>32 tydz.: CAB LA+RPV LA Q4W: <1% CAB LA+RPV LA Q8W: 3% CAB + ABC/3TC: 2% 48 tydz.: CAB LA+RPV LA Q4W: <1% CAB LA+RPV LA Q8W: 5% CAB + ABC/3TC: 0% 96 tydz.: CAB LA+RPV LA Q4W: 0% CAB LA+RPV LA Q8W: 2% CAB + ABC/3TC: 0%</td> </tr> <tr> <td>ATLAS</td> <td>48 tydz.: CAB LA + RPV LA QW4: 92.5% cART: 95.5%</td> <td>48 tydz.: CAB LA + RPV LA QW4: 1.6% cART: 1.0%</td> </tr> <tr> <td>FLAIR</td> <td>48 tydz.: CAB LA + RPV LA QW4: 93.6% cART: 93.3%</td> <td>48 tydz.: CAB LA + RPV LA QW4: 2.1% cART: 2.5%</td> </tr> </tbody> </table>	Badanie	HIV-1 RNA <50 kopii/ml, %	HIV-1 RNA ≥50 kopii/ml, %	LATTE	48 tydz.: CAB10+RPV: 80%, CAB30+RPV: 80%, CAB60+RPV: 87%, EFV+2NRTIs: 71% 96 tydz.: CAB10+RPV: 68%, CAB30+RPV: 75%, CAB60+RPV: 84%, EFV+2NRTIs: 63%	96 tydz.: CAB10+RPV: 7%, CAB30+RPV: 2%, CAB60+RPV: 2%, EFV+2NRTIs: 2%	LATTE-2	32 tydz.: CAB LA+RPV LA Q4W: 94% CAB LA+RPV LA Q8W: 95% CAB + ABC/3TC: 91% 48 tydz.: CAB LA+RPV LA Q4W: 91% CAB LA+RPV LA Q8W: 92% CAB + ABC/3TC: 89% 96 tydz.: CAB LA+RPV LA Q4W: 87% CAB LA+RPV LA Q8W: 94% CAB + ABC/3TC: 84%	32 tydz.: CAB LA+RPV LA Q4W: <1% CAB LA+RPV LA Q8W: 3% CAB + ABC/3TC: 2% 48 tydz.: CAB LA+RPV LA Q4W: <1% CAB LA+RPV LA Q8W: 5% CAB + ABC/3TC: 0% 96 tydz.: CAB LA+RPV LA Q4W: 0% CAB LA+RPV LA Q8W: 2% CAB + ABC/3TC: 0%	ATLAS	48 tydz.: CAB LA + RPV LA QW4: 92.5% cART: 95.5%	48 tydz.: CAB LA + RPV LA QW4: 1.6% cART: 1.0%	FLAIR	48 tydz.: CAB LA + RPV LA QW4: 93.6% cART: 93.3%	48 tydz.: CAB LA + RPV LA QW4: 2.1% cART: 2.5%
Badanie	HIV-1 RNA <50 kopii/ml, %	HIV-1 RNA ≥50 kopii/ml, %																
LATTE	48 tydz.: CAB10+RPV: 80%, CAB30+RPV: 80%, CAB60+RPV: 87%, EFV+2NRTIs: 71% 96 tydz.: CAB10+RPV: 68%, CAB30+RPV: 75%, CAB60+RPV: 84%, EFV+2NRTIs: 63%	96 tydz.: CAB10+RPV: 7%, CAB30+RPV: 2%, CAB60+RPV: 2%, EFV+2NRTIs: 2%																
LATTE-2	32 tydz.: CAB LA+RPV LA Q4W: 94% CAB LA+RPV LA Q8W: 95% CAB + ABC/3TC: 91% 48 tydz.: CAB LA+RPV LA Q4W: 91% CAB LA+RPV LA Q8W: 92% CAB + ABC/3TC: 89% 96 tydz.: CAB LA+RPV LA Q4W: 87% CAB LA+RPV LA Q8W: 94% CAB + ABC/3TC: 84%	32 tydz.: CAB LA+RPV LA Q4W: <1% CAB LA+RPV LA Q8W: 3% CAB + ABC/3TC: 2% 48 tydz.: CAB LA+RPV LA Q4W: <1% CAB LA+RPV LA Q8W: 5% CAB + ABC/3TC: 0% 96 tydz.: CAB LA+RPV LA Q4W: 0% CAB LA+RPV LA Q8W: 2% CAB + ABC/3TC: 0%																
ATLAS	48 tydz.: CAB LA + RPV LA QW4: 92.5% cART: 95.5%	48 tydz.: CAB LA + RPV LA QW4: 1.6% cART: 1.0%																
FLAIR	48 tydz.: CAB LA + RPV LA QW4: 93.6% cART: 93.3%	48 tydz.: CAB LA + RPV LA QW4: 2.1% cART: 2.5%																



A CERTARA COMPANY

Przeгляд systematyczny	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski				
		<ul style="list-style-type: none"> kryteria wykluczenia: Brak informacji język: angielski. 	<table border="1" data-bbox="354 172 511 829"> <tr> <td data-bbox="354 420 430 829">96 tydz.: CAB LA + RPV LA QW4: 86.6% cART: 89.4%</td> <td data-bbox="430 420 511 829">96 tydz.: CAB LA + RPV LA QW4: 3.2% cART: 3.2%</td> </tr> <tr> <td data-bbox="354 172 430 420">ATLAS-2M</td> <td data-bbox="430 172 511 420">48 tydz.: CAB LA + RPV LA QW8: 94.3% cART: 93.5%</td> </tr> </table> <p data-bbox="511 172 617 829">Wyniki badań klinicznych wskazują, iż terapia CAB LA + RPV LA jest dobrze tolerowana przez pacjentów. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należały reakcje w miejscu wstrzyknięcia, gorączka, zmęczenie oraz bóle głowy.</p> <p data-bbox="641 172 1104 829">Wnioski: Prezentowane w przeglądzie wyniki są zgodne z danymi przedstawionymi w niniejszym raporcie. CAB LA + RPV LA to pierwsza, długo działająca terapia skojarzona w postaci wstrzyknięć, która jest skuteczną i bezpieczną opcją terapeutyczną w leczeniu zakażenia HIV-1 bez konieczności codziennego przyjmowania tabletek. Terapia CAB LA + RPV LA może być korzystna dla pacjentów, u których występują problemy z przestrzeganiem zaleceń terapeutycznych. Siła, trwałość i wysoka bariera dla oporności potwierdzają skuteczność terapii CAB LA + RPV LA w utrzymaniu supresji wirusa, co zaobserwowano w kilku badaniach klinicznych fazy 3, które wykazały niskie ryzyko niepowodzenia wirusologicznego. Ponadto w badaniach klinicznych została dobrze udokumentowana satysfakcja pacjentów z leczenia. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należą: reakcje w miejscu wstrzyknięcia, gorączka, zmęczenie, bóle głowy, bóle mięśniowo-szkieletowe i nudności.</p>	96 tydz.: CAB LA + RPV LA QW4: 86.6% cART: 89.4%	96 tydz.: CAB LA + RPV LA QW4: 3.2% cART: 3.2%	ATLAS-2M	48 tydz.: CAB LA + RPV LA QW8: 94.3% cART: 93.5%
96 tydz.: CAB LA + RPV LA QW4: 86.6% cART: 89.4%	96 tydz.: CAB LA + RPV LA QW4: 3.2% cART: 3.2%						
ATLAS-2M	48 tydz.: CAB LA + RPV LA QW8: 94.3% cART: 93.5%						

3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ PIERWOTNYCH

Zgodnie z predefiniowanymi kryteriami (PICOS), włączeniu do przeglądu systematycznego podlegały pierwotne badania kliniczne z randomizacją (RCT), bezpośrednio porównujące efektywność kliniczną rozpatrywanych interwencji, tj. kabotegrawiru stosowanego w połączeniu z ryłpiwiryną w postaci iniekcji domięśniowej podawanej jeden raz na 8 tygodni (CAB LA+RPV LA Q8W) vs. standardowa terapia antyretrowirusowa (cART).

W procesie systematycznego wyszukiwania badań pierwotnych nie odnaleziono prób klinicznych, bezpośrednio oceniających efektywność kliniczną kabotegrawiru stosowanego w połączeniu z ryłpiwiryną, podawanych co 8 tygodni do standardowej terapii antyretrowirusowej w populacji dorosłych pacjentów z zakażeniem HIV-1 z supresją wirusologiczną (HIV-1 RNA <50 kopii/ml).

W ramach wyszukiwania zidentyfikowano natomiast 5 opublikowanych randomizowanych badań klinicznych, w ramach których oceniano efektywność podawania kabotegrawiru stosowanego w połączeniu z ryłpiwiryną w leczeniu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności typu 1 (HIV-1) u osób dorosłych, u których występuje supresja wirusologiczna (RNA HIV-1 <50 kopii/ml), w porównaniu ze złożoną terapią antyretrowirusową:

- *ATLAS-2M (NCT03299049)* (Overton 2021 [1], Overton 2020_abstrakt [5], Overton 2020_prezentacja [6], Chounta 2020_poster [7] oraz dane z clinicaltrials.gov [2] i strony internetowej podmiotu odpowiedzialnego [3, 4]) - długo działające kabotegrawir + ryłpiwiryna (600 mg CAB+ 900 mg RPV co 8 tyg.) (IM) vs. kabotegrawir + ryłpiwiryna (400 mg CAB+ 600 mg RPV co 4 tyg.) (IM);
- *ATLAS (NCT02951052)* (Murray 2019_ppt [8], Margolis 2019_abstrakt [9], Swindells 2019_abstrakt [10], Swindells 2020 [11], Murray 2020 [16]) – długo działające kabotegrawir + ryłpiwiryna (400 mg CAB LA+ 600 mg RPV LA co 4 tyg.) (IM) (N=308) vs. CAR (2 NRTI + 1 INSTI (33%), NNRTI (50%) lub PI (17%) (doustnie, raz dziennie) (N=308);
- *FLAIR (NCT02938520)* (Orkin 2019_ppt [12], Orkin 2019_abstrakt [13], Orkin 2020 [14], Orkin 2020_poster [15], Murray 2020 [16]) - długo działające kabotegrawir + ryłpiwiryna (400 mg CAB LA+600 mg RPV LA co 4 tyg.) (IM) (N=283) vs. dolutegrawir/abakawir/lamiwudyna (DTG/ABC/3TC) (doustnie, raz dziennie) (N=283);
- *LATTE (NCT01641809)* (Margolis 2014_abstrakt [1], Margolis 2015_abstrakt [2], Margolis 2015 [3], Margolis 2015_poster [4], Margolis 2017_abstrakt [5], Margolis 2017_poster [6], Margolis 2019_abstrakt [7]) – kabotegrawir + ryłpiwiryna (10 mg, 30 mg lub 60 mg CAB + 25 RPV, raz dziennie) (doustnie), odpowiednio N=60, N=60, N=61, vs. efawirenz (EFV) 600 mg z tenofowirem/emtrycytabiną (TDF/FTC) lub abakawirem/lamiwudyną (ABC/3TC) (doustnie, raz dziennie) (N=62);
- *LATTE-2 (NCT02120352)* (Margolis 2016_abstrakt [8], Kerrigan 2016_abstrakt [9], Margolis 2016_abstrakt2 [10], Margolis 2017 [11], Margolis 2018_poster [12], Kerrigan 2018 [13], Letendre 2018_poster [14], Murray 2019 [15]), Thiagarajah 2016_abstrakt [16], Murray 2019 [17], Romaine 2019_abstrakt [18], Smith 2020_poster [19]) – kabotegrawir + ryłpiwiryna (400 mg CAB+ 600 mg RPV co 4 tyg. (N=115) vs. 600 mg CAB+ 900 mg RPV co 8 tyg. (N=115)) (IM) vs. (30 mg CAB + ABC/3TC) (doustnie, raz dziennie) (N=56).

Na podstawie odnalezionych prób klinicznych (przedstawionych powyżej), analiza główna niniejszego raportu (tj. przeglądu systematycznego opublikowanych badań pierwotnych) będzie składać się z:

- Bezpośredniej analizy porównawczej efektywności klinicznej długo działającego kabotegrawiru + ryłpiwiryny (600 mg CAB+ 900 mg RPV) podawanych co 8 tyg. (IM) vs. długo działający kabotegrawir + ryłpiwiryna (400 mg CAB+ 600 mg RPV) podawanych co 4 tygodnie (badanie ATLAS-2M);

- Bezpośredniej analizy porównawczej efektywności klinicznej długo działającego kabotegrawiru + ryłpiwiryny (400 mg CAB+ 600 mg RPV) podawanych co 4 tygodnie vs. standardowa terapia antyretrowirusowa stosowana doustnie (cART) (badanie *ATLAS* oraz *FLAIR*);
- Pośredniej analizy porównawczej efektywności klinicznej długo działającego kabotegrawiru + ryłpiwiryny (600 mg CAB+ 900 mg RPV) podawanych co 8 tyg. ze standardową terapią antyretrowirusową (cART).

Natomiast w ramach analiz dodatkowych ujęte zostaną badania II fazy, jako uzupełnienie danych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa CAB+RPV w analizowanej populacji pacjentów z HIV-1: 1) *LATTE* (na potrzeby analizy uwzględnione zostaną wyniki dla dawki rejestracyjnej, tj. CAB 30 mg + RPV vs. EFV +TDF/FTC lub ABC/3TC; 2) *LATTE-2* (CAB LA + RPV LA Q4W, CAB LA + RPV LA Q8W vs. doustne CAB 30m g + ABC/3TC).

Ocenę bezpieczeństwa wyżej wymienionych badań zdecydowano się opisać w rozdziale „Dodatkowa ocena bezpieczeństwa”.

Pełne charakterystyki wszystkich badań odnalezionych w ramach systematycznego wyszukiwania, które uwzględniono w analizie głównej i analizach dodatkowych niniejszego raportu HTA zamieszczono w załączniku (Charakterystyka badań włączonych do przeglądu).

4. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ TERAPII KABOTEGRAWIR + RYLPIWIRYNA PODAWANEJ CO 8 TYGODNI W LECZENIU ZAKAŻENIA HIV-1 U DOROSŁYCH PACJENTÓW Z SUPRESJĄ WIRUSOLOGICZNĄ – WYNIKI BADANIA ATLAS-2M

4.1. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W ramach niniejszej części analizy głównej przedstawione zostaną wyniki badania *ATLAS-2M*. Celem próby klinicznej *ATLAS-2M* była ocena efektywności długo działających postaci kabotegrawiru i rylpiwiryny podawanych na drodze iniekcji domięśniowych co 8 tyg. (CAB LA 600 mg+ RPV LA 900 mg) lub 4 tyg. (CAB LA 400 mg + RPV LA 600 mg). Badanie *ATLAS-2M* jest próbą kliniczną w toku, której zakończenie planowane jest na marzec 2022 roku.

Pełną charakterystykę populacji włączonej oraz metodyki włączonych badań przedstawiono w rozdziale Charakterystyka badań włączonych do przeglądu.

4.2. Skuteczność kliniczna

Analiza skuteczności klinicznej została przeprowadzona na podstawie oceny najważniejszych, istotnych klinicznie punktów końcowych:

- HIV-1 RNA ≥ 50 kopii/ml (pierwszorzędowy punkt końcowy);
- Supresja wirusologiczna HIV-1 RNA <50 kopii/ml;
- Potwierdzone niepowodzenie wirusologiczne;
- Brak danych wirusologicznych;
- Preferencje pacjentów co do stosowanego leczenia; akceptacja leczenia;
- Ocena jakości życia.

W badaniu *ATLAS-2M* analiza skuteczności została przeprowadzona dla ogólnej populacji pacjentów (pacjentów uprzednio leczonych CAB LA + RPV LA oraz pacjentów bez wcześniejszej ekspozycji na CAB LA + RPV LA, N=1045). Ponadto w przypadku punktów końcowych: HIV-1 RNA ≥ 50 kopii/ml, supresja wirusologiczna HIV-1 RNA <50 kopii/ml, akceptacja leczenia oraz ocena satysfakcji pacjentów z leczenia, analizę skuteczności przeprowadzono dla populacji pacjentów bez wcześniejszej ekspozycji na CAB LA + RPV LA, jak również dla populacji pacjentów z wcześniejszą ekspozycją na CAB LA + RPV LA. Analiza punktów końcowych: HIV-1 RNA ≥ 50 kopii/ml oraz supresja wirusologiczna HIV-1 RNA <50 kopii/ml została przeprowadzona w populacji ITT (ang. *intention-to-treat*) oraz PP (ang. *per-protocol*). Analizę pozostałych punktów końcowych przeprowadzono dla populacji ITT (z wyjątkiem punktu końcowego: ocena satysfakcji z leczenia (HIVTSQs)).

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki skuteczności klinicznej stosowania długo działających form kabotegrawiru LA (CAB LA) i rylpiwiryny LA (RPV LA), stosowanych w postaci iniekcji domięśniowej podawanej jeden raz na 8 tygodni (Q8W) lub 4 tygodnie (Q4W) w leczeniu zakażenia HIV-1 u dorosłych pacjentów z supresją wirusologiczną, w oparciu o jedną randomizowaną próbę kliniczną *ATLAS-2M*. Definicje omawianych punktów końcowych zamieszczono w załączniku Charakterystyka badań włączonych do przeglądu.



Tabela 5. Skuteczność kliniczna dla porównania CAB LA + RPV LA Q8W vs. CAB LA + RPV LA Q4W (ATLAS-2M)

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	Różnica proporcji (95% CI)	Skorygowana różnica proporcji (95% CI)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość \hat{c} p*
Ogółem (populacja ITT)			CAB LA+RPV LA Q8W	522	9 (2)	0,8 (-0,6; 2,2)	0,8 (-0,6; 2,2) Q8W is noninferior to Q4W (week 48) – przy 4% noninferior margin	1,82 (0,61; 5,46)	nd	0,29
			CAB LA+RPV LA Q4W	523	5 (1)					
Dane w przedziale nieodnoszącym się do założonego poziomu (populacja ITT)	ATLAS-2M	48 tyg.	CAB LA+RPV LA Q8W	522	3 (1)	-	-	1,51 (0,25; 9,05)	nd	0,66
			CAB LA+RPV LA Q4W	523	2 (<1)					
HIV-1 RNA ≥ 50 kopii/ml (pierwszorzędowy punkt końcowy)			CAB LA+RPV LA Q8W	522	6 (1)	-	-	3,03 (0,61; 15,08)	nd	0,18
			CAB LA+RPV LA Q4W	523	2 (<1)					
Przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności (populacja ITT)			CAB LA+RPV LA Q8W	522	0	-	-	0,33 (0,01; 8,20)	nd	0,50
			CAB LA+RPV LA Q4W	523	1 (<1)					
Przerwanie leczenia z innych powodów (populacja ITT)			CAB LA+RPV LA Q8W	522	0	-	-	-	-	-
			CAB LA+RPV LA Q4W	523	1 (<1)					



Zmiana w terapii podstawowej (populacja ITT)	CAB LA+RPV LA Q4W	523	0			
Populacja PP	CAB LA+RPV LA Q8W	516	7 (1)	0,4 (-0,9; 1,7) Q8W is noninferior to Q4W (week 48) – przy 4% noninferior margin	1,40 (0,44; 4,44)	nd
	CAB LA+RPV LA Q4W	514	5 (1)	0,4 (-0,9; 1,7)		0,57
	CAB LA+RPV LA Q8W	327	5 (2)	0,0 (-2,2; 2,2)	1,00 (0,29; 3,49)	1,00
<u>Populacja pacjentów bez wcześniejszej ekspozycji na CAB+RPV</u>	CAB LA+RPV LA Q8W	69	3 (4)	4,3 (-1,3; 12,3)	7,27 (0,37; 144,82)	nd
	CAB LA+RPV LA Q4W	68	0			0,19
Populacja pacjentów z wcześniejszą ekspozycją na CAB+RPV trwającą 1-24 tyg.	CAB LA+RPV LA Q8W	126	1 (1)			
	CAB LA+RPV LA Q4W	128	0	0,8 (-2,2; 4,4)	3,04 (0,12; 74,71)	nd
Populacja ITT	CAB LA+RPV LA Q8W	522	492 (94,3)	0,8 (-2,2; 3,7)	1,14 (0,69; 1,89)	nd
	CAB LA+RPV LA Q4W	523	0			0,61



Supresja wirusologiczna HIV-1 RNA <50 kopii/ml	Populacja PP	CAB LA+RPV LA Q4W	523	489 (93,5)	Q8W is noninferior to Q4W (week 48) – przy -10% noninferior margin	1,0 (-1,7; 3,7) 0,8 (-2,1; 3,7)	nd	0,48	
		CAB LA+RPV LA Q8W	516	491 (95)					
		CAB LA+RPV LA Q4W	514	484 (94)	1,0 (-1,8; 3,7)	Q8W is noninferior to Q4W (week 48) – przy -10% noninferior margin	1,22 (0,71; 2,10)	nd	0,48
Populacja pacjentów bez wcześniejszej ekspozycji na CAB+RPV	Populacja pacjentów z wcześniejszą ekspozycją na CAB+RPV trwającą 1-24 tyg.	CAB LA+RPV LA Q8W	327	306 (94)				0,37	
		CAB LA+RPV LA Q4W	327	300 (92)	1,8 (-2,3; 6,0)	-	1,31 (0,73; 2,37)	nd	0,37
		CAB LA+RPV LA Q8W	69	66 (96)					
Populacja pacjentów z	Populacja pacjentów z	CAB LA+RPV LA Q4W	68	65 (96)	0,1 (-8,3; 8,6)	-	1,02 (0,20; 5,22)	nd	0,99
		CAB LA+RPV LA Q8W	126	120 (95)					
		CAB LA+RPV LA Q8W	126	120 (95)	-1,6 (-7,4; 3,7)	-	0,65 (0,18; 2,34)	nd	0,51



wcześniejszą ekspozycją na CAB+RPV trwającą >24 tyg.	CAB LA+RPV LA Q4W	128	124 (97)			
Potwierdzone niepowodzenie wirusologiczne	CAB LA+RPV LA Q8W	522	8 (1,5)	-	4,05 (0,86; 19,19)	nd 0,08
	CAB LA+RPV LA Q4W	523	2 (0,4)			
Ogółem	CAB LA+RPV LA Q8W	522	21 (4,0)	-	0,71 (0,40; 1,27)	nd 0,25
	CAB LA+RPV LA Q4W	523	29 (6)			
Przerwanie leczenia z powodu AEs lub zgonu	CAB LA+RPV LA Q8W	522	9 (2)	-	0,69 (0,29; 1,62)	nd 0,39
	CAB LA+RPV LA Q4W	523	13 (2)			
Brak danych wirusologicznych	CAB LA+RPV LA Q8W	522	12 (2)	-	0,75 (0,35; 1,59)	nd 0,45
	CAB LA+RPV LA Q4W	523	16 (3)			
Brakujące dane dla określonego poziomu w czasie badania	CAB LA+RPV LA Q8W	522	0	-	-	-
	CAB LA+RPV LA Q4W	523	0	-	-	-
Preferencje pacjentów z CAB LA+RPV LA Q8W		306	300** (98)	Nie przeprowadzono kalkulacji (dane nieporównawcze)		



ramienia Q8W, którzy wcześniej stosowali ART (standard of care)	CAB + RPV (doustne)	CAB LA+RPV LA Q8W	3** (1)						
Brak preferencji			3** (1)						
Preferencje pacjentów z ramienia Q8W, którzy wcześniej stosowali Q4W			179** (94)						
Preferencje pacjentów z ramienia Q8W, którzy wcześniej stosowali Q4W			6** (3)	191					
Brak preferencji			4** (2)						
			2** (1)						
Nie przeprowadzono kalkulacji (dane nieporównawcze)									
Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	Baseline, średnia (SD)	Wartość na koniec okresu obserwacji średnia (SD)	Różnica średnich zmian (95% CI); adjusted difference	Wartość p	
Akceptacja ISRs (Perception of Injection Questionnaire, PIN)	ATLAS-2M	8-24 tyg.	CAB LA+RPV LA Q8W	522	8 tyg. 1,91	1,78	0,01 (-0,07; 0,10)	0,768	
			CAB LA+RPV LA Q4W	523	8 tyg. 1,88	1,76			
		24-48 tyg.	CAB LA+RPV LA Q8W	522	8 tyg. 1,91	1,73			
			CAB LA+RPV LA Q4W	523	8 tyg. 1,88	1,75			
Akceptacja leczenia ogółem (Chronic Treatment Acceptance Questionnaire, ACCEPT)	Populacja pacjentów bez wcześniejszej ekspozycji na CAB+RPV	48 tyg.	CAB LA+RPV LA Q8W	bd	81,5 (25,23)	6,8 (4,3; 9,3)	1,1 (-2,4; 4,6)	0,525	
			CAB LA+RPV LA Q4W	bd	81,8 (25,98)	5,7 (3,2; 8,1)			
	Populacja pacjentów z		CAB LA+RPV LA Q8W	522	89,3 (20,03)				
									Autorzy badania podali informację, iż wysokie wartości punktowe dla akceptacji leczenia ogółem utrzymywały się w obu grupach do 48 tyg.



Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p*
wcześniejszą ekspozycją na CAB+RPV			CAB LA+RPV LA Q4W	523	91,2 (16,74)			
Ocena satysfakcji pacjentów z leczenia (HIVTSQs)	ATLAS-ZM	48 tyg.	CAB LA+RPV LA Q8W CAB LA+RPV LA Q4W	512 518	493 (96) 474 (92)	2,41 (1,39; 4,19)	21 (13; 54)	0,002
Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	Baseline, średnia (SD)	Adjusted difference (95% CI)	Różnica średnich zmian (95% CI); adjusted difference	Wartość p
Populacja ogółem – pacjenci usatysfakcjonowani lub bardzo usatysfakcjonowani z leczenia								
Populacja pacjentów bez ekspozycji na CAB+RPV		24 tyg.	CAB LA+RPV LA Q8W CAB LA+RPV LA Q4W	bd bd	57,7 (9,21) 56,7 (9,34)	5,07 (4,36; 5,78) 4,00 (3,29; 4,70)	1,07 (0,07; 2,07)	0,036
Ocena satysfakcji pacjentów z leczenia (HIVTSQs)	ATLAS-ZM	48 tyg.	CAB LA+RPV LA Q8W CAB LA+RPV LA Q4W	bd bd	57,7 (9,21) 56,7 (9,34)	4,86 (4,02; 5,69) 3,12 (2,29; 3,95)	1,74 (0,56; 2,91)	0,004
Populacja pacjentów z wcześniejszą ekspozycją na CAB+RPV		48 tyg.	CAB LA+RPV LA Q8W CAB LA+RPV LA Q4W	bd bd	62,2 (5,41) 62,0 (6,72)		Autorzy badania podali informacje, iż wysokie wartości punktowe dla satysfakcji z leczenia utrzymywały się w obu grupach do 48 tyg.	
		48 tyg.	CAB LA+RPV LA Q8W	522			Brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami	



Jakość życia oceniana wg kwestionariusza HIV/AIDS-Targeted Quality of Life (HAT-QoL)	CAB LA+RPV LA Q4W	523
--	----------------------	-----

* oszacowano na podstawie dostępnych danych

Przeprowadzona analiza statystyczna wyników zaczerpniętych z randomizowanego badania ATLAS-2M, z zakresu oceny skuteczności klinicznej stosowania CAB LA + RPV LA w populacji dorosłych pacjentów zakażonych HIV-1, u których występuje supresja wirusologiczna (RNA HIV-1 <50 kopii/ml), wykazała brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy schematem podawania leków co 8 tyg. (Q8W) i co 4 tyg. (Q4W) we wszystkich kluczowych punktach końcowych:

- a) HIV-1 RNA \geq 50 kopii/ml (pierwszorzędowy punkt końcowy);
- b) Supresja wirusologiczna HIV-1 RNA <50 kopii/ml;
- c) Potwierdzone niepowodzenie wirusologiczne;
- d) Brak danych wirusologicznych.

Wykazano zatem, iż skuteczność terapii CAB LA + RPV LA w schemacie dawkowania co 8 tygodni jest nie gorsza od podawania długo działających postaci kabotegrawiru i ryłpiwiryne co 4 tyg. w leczeniu dorosłych pacjentów zakażonych HIV-1, u których występuje supresja wirusologiczna (RNA HIV-1 <50 kopii/ml) i nie ma znanej lub podejrzewanej oporności na kabotegrawir lub ryłpiwiryne.

Również w ocenie punktów końcowych: HIV-1 RNA \geq 50 kopii/ml oraz supresja wirusologiczna HIV-1 RNA <50 kopii/ml w przypadku populacji pacjentów bez wcześniejszej ekspozycji na CAB + RPV oraz populacji pacjentów z wcześniejszą ekspozycją na CAB + RPV trwającą 1-24 tyg. lub >24 tyg. nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią CAB LA + RPV LA w schemacie dawkowania co 8 tygodni a terapią CAB LA + RPV LA podawaną co 4 tygodnie.

W badaniu ATLAS-2M u 8 pacjentów (1,5%) w grupie CAB LA + RPV LA Q8W i 2 pacjentów (0,4%) w grupie CAB LA + RPV LA Q4W wystąpiło potwierdzone niepowodzenie wirusologiczne (CVF) do 48 tygodnia leczenia. U pacjentów odnotowano następujące podtypy: A (2 pacjentów), A1 (2 pacjentów), B (4 pacjentów), C (1 pacjent) oraz podtyp złożony (1 pacjent). W grupie leczonej CAB LA + RPV LA Q8W najwięcej przypadków CVF (88%, 7/8) wystąpiło w ciągu pierwszych 24 tygodni leczenia. Natomiast w grupie leczonej CAB LA + RPV LA Q4W 2 przypadki CVF wystąpiły w 16 i 32 tygodniu leczenia. Najwięcej przypadków (70%, 7/10) CVF wystąpiło u pacjentów bez ekspozycji na CAB + RPV przed włączeniem do badania.

Na początku leczenia, w grupie CAB LA + RPV LA Q8W, u 5 pacjentów (63%) występowały związane z wytworzeniem oporności na ryłpiwiryne mutacje Y181Y/C + H221H/Y, Y188Y/F/H/L, Y188L, E138A i E138E/A, a u 1 pacjenta występowała związana z wytworzeniem oporności na dolutegrawir mutacja G140G/R (obok mutacji Y188Y/F/H/L związanej z wytworzeniem oporności na ryłpiwiryne). W wyznaczonym punkcie czasowym podejrzewanego niepowodzenia wirusologicznego (ang. *suspected virological failure*, SVF), w grupie CAB LA + RPV LA Q8W, wystąpienie w okresie od rozpoczęcia leczenia do SVF mutacji związanych z wytworzeniem oporności na ryłpiwiryne zaobserwowano u 6 pacjentów, spośród których u 2 wystąpiła dodatkowo mutacja K101E, a u 1 pacjenta dodatkowo mutacja E138E/K. U pięciu z 6 pacjentów z substytucją związaną z wytworzeniem oporności na ryłpiwiryne, występowały również substytucje związane z opornością na inhibitory integrazy (INSTI), N155H (n=2); Q148R (n=1); Q148Q/R+N155N/H (n=2). Dodatkowo związaną z opornością na INSTI substytucję L74I zaobserwowano u 4 z 7 pacjentów. Badanie genotypowej i fenotypowej wrażliwości na inhibitory integrazy nie powiodło się u jednego pacjenta, a u innego niedostępny był wynik testu fenotypowej wrażliwości na kabotegrawir. Dodatkowo pięciu (63%) z ośmiu pacjentów miało polimorfizm L74I lub L74L/I na początku badania.

Na początku leczenia w grupie CAB LA + RPV LA Q4W u żadnego pacjenta nie występowały jakiegokolwiek substytucje związane z wytworzeniem oporności na ryłpiwiryne lub INSTI. U jednego pacjenta występowała związana z wytworzeniem oporności na NNRTI substytucja G190Q i jednoczesny polimorfizm V189I. W punkcie czasowym SVF, u jednego pacjenta zaobserwowano wystąpienie związanych z leczeniem, odpowiedzialnych za wytworzenie oporności na ryłpiwiryne mutacji K101E + M230L, a inny pacjent zachował związane z wytworzeniem oporności na NNRTI substytucje G190Q + V189I z dodatkową mutacją V179V/I. U obu pacjentów

wykazano zmniejszenie wrażliwości fenotypowej na rylpiwirynę. U obu pacjentów w punkcie czasowym SVF występowały również związane z wytworzeniem oporności na INSTI mutacje Q148R + E138E/K lub N155N/H, a 1 pacjent wykazywał zmniejszoną wrażliwość na kabotegrawir. U żadnego z pacjentów nie występowała związana z wytworzeniem oporności na INSTI substytucja L74I.

W analizie preferencji pacjentów co do zastosowanego leczenia, uzyskano rezultaty wskazujące, iż zdecydowana większość chorych z grupy CAB LA + RPV LA Q8W wybierała kontynuację leczenia schematem Q8W (98%) → populacja, w której pacjenci wcześniej stosowali ART; 95% → pacjenci, którzy wcześniej stosowali CAB LA + RPV LA w schemacie Q4W).

Mimo braku różnic pomiędzy grupami w zakresie liczby punktów uzyskanych wg kwestionariusza PIN dla „akceptacji ISR’s”, należy podkreślić, iż poprawa względem wartości wyjściowych (8 tydzień obserwacji) w obu grupach (Q8W i Q4W) była statystycznie istotna ($p=0,002$ dla Q8W i $0,004$ dla Q4W w 24 tyg. obserwacji oraz $p<0,001$ w obu grupach w 48 tyg.). 77% pacjentów oceniało jako odczuwalny ból (związany ze wstrzyknięciami CAB i RPV) jako całkowicie akceptowalny (*totally acceptable* wg PIN) lub bardzo akceptowalny (*very acceptable*).

Ocena punktów końcowych ocenianych przez pacjentów (PROs) wykazała, iż leczenie długo działającymi postaciami CAB LA + RPV LA jest bardzo dobrze akceptowana przez pacjentów, chorzy są usatysfakcjonowani z leczenia. Statystycznie istotne różnice pomiędzy grupami (na korzyść schematu Q8W) zanotowano w przypadku:

- ✓ Ocena satysfakcji pacjentów z leczenia (HIVTSQs) – odsetek pacjentów usatysfakcjonowanych lub bardzo usatysfakcjonowanych z leczenia;
- ✓ Ocena satysfakcji pacjentów z leczenia (HIVTSQs) – populacja pacjentów bez wcześniejszej ekspozycji na CAB+RPV (24 i 48 tyg.)

Brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami raportowano w przypadku wyników uzyskanych wg kwestionariusza oceny jakości życia HIV/AIDS-Targeted Quality of Life (HAT-QoL).

W ramach badania ATLAS-2M przeprowadzono również analizę punktów końcowych: HIV-1 RNA ≥ 50 kopii/ml oraz HIV-1 RNA < 50 kopii/ml w predefiniowanych podgrupach wyodrębnionych ze względu na płeć, wiek, rasę, region, wyjściową wartość komórek CD4+, wyjściowy poziom HIV-1 RNA, wcześniejszą ekspozycję na CAB + RPV, wyjściową wartość BMI oraz wyjściową stosowaną klasę trzeciego leku. Szczegółowe dane zamieszczono w Załączniku niniejszej analizy (Rozdział 14.4 oraz 14.5).

4.3. Bezpieczeństwo

Analizę profilu bezpieczeństwa przeprowadzono w oparciu o ocenę istotnych klinicznie punktów końcowych:

- Zdarzenia niepożądane ogółem;
- Zdarzenia niepożądane ogółem, z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia;
- AEs w stopniu nasilenia 1-2, 3, 4 oraz 5 (zgony);
- AEs w stopniu nasilenia ≥ 3 , z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia;
- AEs prowadzące do przerwania leczenia (z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia);
- Ciężkie AEs;
- Ciężkie AEs (z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia);
- Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem:
 - ✓ Zdarzenia niepożądane ogółem, z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia;
 - ✓ AEs w stopniu nasilenia ≥ 3 , z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia;
 - ✓ AEs prowadzące do przerwania leczenia;

- ✓ Ciężkie AEs z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia;
- ✓ AEs prowadzące do zgonu.
- Utrata pacjentów z badania/leczenia;
- Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych w stopniu nasilenia 3-4;
- Poszczególne AEs niezwiązane ze wstrzyknięciami występujące u $\geq 5\%$ pacjentów;
- Zdarzenia niepożądane uwzględniające reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ISRs);
- ISRs występujące u $\geq 5\%$ pacjentów.

W badaniu *ATLAS-2M* analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona dla ogólnej populacji pacjentów (pacjentów uprzednio leczonych CAB LA + RPV LA oraz pacjentów bez wcześniejszej ekspozycji na CAB LA + RPV LA, N=1045). Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona w populacji ITT (ang. *intention-to-treat*).

Wyniki z zakresu analizy bezpieczeństwa stosowania długo działających form kabotegrawiru LA (CAB LA) i ryłpiwiryny LA (RPV LA), stosowanych w postaci iniekcji domięśniowej podawanej jeden raz na 8 tygodni (Q8W) lub 4 tygodnie (Q4W) w leczeniu zakażenia HIV-1 u dorosłych pacjentów z supresją wirusologiczną, w oparciu o jedną randomizowaną próbę kliniczną *ATLAS-2M*, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6. Bezpieczeństwo dla porównania CAB LA+RPV LA Q8W vs. CAB LA+RPV LA Q4W (ATLAS-2M)

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
Zdarzenia niepożądane ogółem			CAB LA+RPV LA Q8W	522	473 (91)			
			CAB LA+RPV LA Q4W	523	482 (92)	0,82 (0,53; 1,27)	nd	0,37
Zdarzenia niepożądane ogółem, z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia			CAB LA+RPV LA Q8W	522	403 (77)			
			CAB LA+RPV LA Q4W	523	441 (84)	0,63 (0,46; 0,86)	15 (9; 43)	0,004
AEs w stopniu nasilenia 1-2			CAB LA+RPV LA Q8W	522	432 (83)			
			CAB LA+RPV LA Q4W	523	433 (83)	1,00 (0,72; 1,38)	nd	0,99
AEs o 3 stopniu nasilenia			CAB LA+RPV LA Q8W	522	38 (7)			
			CAB LA+RPV LA Q4W	523	43 (8)	0,88 (0,56; 1,38)	nd	0,57
AEs o 4 stopniu nasilenia			CAB LA+RPV LA Q8W	522	2 (<1)			
			CAB LA+RPV LA Q4W	523	6 (1)	0,33 (0,07; 1,65)	nd	0,17
AEs o 5 stopniu nasilenia (zgony)	ATLAS-2M	48 tyg.	CAB LA+RPV LA Q8W	522	1 (<1)***			
			CAB LA+RPV LA Q4W	523	0	3,01 (0,12; 73,93)	nd	0,50
AEs w stopniu nasilenia ≥3, z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia			CAB LA+RPV LA Q8W	522	29 (6)			
			CAB LA+RPV LA Q4W	523	30 (6)	0,97 (0,57; 1,64)	nd	0,90
AEs prowadzące do przerwania leczenia (z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia)			CAB LA+RPV LA Q8W	522	8 (2)			
			CAB LA+RPV LA Q4W	523	10 (2)	0,80 (0,31; 2,04)	nd	0,64
Ciężkie AEs			CAB LA+RPV LA Q8W	522	27 (5)			
			CAB LA+RPV LA Q4W	523	19 (4)	1,45 (0,79; 2,64)	nd	0,23
			CAB LA+RPV LA Q8W	522	26 (5)			
			CAB LA+RPV LA Q4W	523	26 (5)	1,39 (0,76; 2,55)	nd	0,29



Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
Ciężkie AEs (z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia)			CAB LA+RPV LA Q4W	523	19 (4)			
Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem								
Zdarzenia niepożądane ogółem, z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia			CAB LA+RPV LA Q8W	522	109 (21)	0,84 (0,63; 1,13)	nd	0,24
			CAB LA+RPV LA Q4W	523	125 (24)			
AEs w stopniu nasilenia ≥3, z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia			CAB LA+RPV LA Q8W	522	4 (<1)	0,80 (0,21; 3,00)	nd	0,74
			CAB LA+RPV LA Q4W	523	5 (<1)			
AEs prowadzące do przerwania leczenia	ATLAS-2M	48 tyg.	CAB LA+RPV LA Q8W	522	5 (<1)	0,62 (0,20; 1,92)	nd	0,41
			CAB LA+RPV LA Q4W	523	8 (2)			
Ciężkie AEs z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia			CAB LA+RPV LA Q8W	522	2 (<1)	2,01 (0,18; 22,21)	nd	0,57
			CAB LA+RPV LA Q4W	523	1 (<1)			
AEs prowadzące do zgonu			CAB LA+RPV LA Q8W	522	0 (0)	Brak zdarzeń. Brak różnic pomiędzy grupami		
			CAB LA+RPV LA Q4W	523	0 (0)			
Utrata pacjentów z badania/leczenia								
Utrata pacjentów z badania ogółem			CAB LA+RPV LA Q8W	522	36 (7)	0,85 (0,53; 1,35)	nd	0,49
			CAB LA+RPV LA Q4W	523	42 (8)			
Utrata pacjentów z badania z powodu braku skuteczności	ATLAS-2M	48 tyg.	CAB LA+RPV LA Q8W	522	9 (2)	3,04 (0,82; 11,30)	nd	0,1
			CAB LA+RPV LA Q4W	523	3 (0,6)			
Utrata pacjentów z leczenia z powodu AEs ogółem			CAB LA+RPV LA Q8W	522	12 (2)	0,92 (0,42; 2,04)	nd	0,84
			CAB LA+RPV LA Q4W	523	13 (2)			
			CAB LA+RPV LA Q8W	522	8 (2)	0,80 (0,31; 2,04)	nd	0,64

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
Utrata pacjentów z leczenia z powodu AEs z wyłączeniem ISRs			CAB LA+RPV LA Q4W	523	10 (2)			
Utrata pacjentów z leczenia z powodu AEs związanych z leczeniem			CAB LA+RPV LA Q8W	522	8 (2)	0,72 (0,29; 1,82)	nd	0,49
Utrata pacjentów z leczenia z powodu AEs związanych z leczeniem z wyłączeniem ISRs			CAB LA+RPV LA Q4W	523	11 (2)			
			CAB LA+RPV LA Q8W	522	5 (1)	0,62 (0,20; 1,92)	nd	0,41
Utrata pacjentów z leczenia z przyczyn związanych z ISRs			CAB LA+RPV LA Q4W	523	8 (2)			
			CAB LA+RPV LA Q8W	522	6** (1,0)	0,54 (0,20; 1,47)	nd	0,23
Utrata pacjentów z badania z powodu AEs lub zgonu			CAB LA+RPV LA Q4W	523	11** (2,0)			
			CAB LA+RPV LA Q8W	522	9 (1,7) [§]	0,69 (0,29; 1,62)	nd	0,39
			CAB LA+RPV LA Q4W	523	13 (2,5) ^{§&}			
Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych w stopniu nasilenia 3-4								
Aminotransferaza alaninowa			CAB LA+RPV LA Q8W	522	2 (<1)	0,40 (0,08; 2,06)	nd	0,27
			CAB LA+RPV LA Q4W	523	5 (1)			
Aminotransferaza asparaginianowa			CAB LA+RPV LA Q8W	522	3 (1)	0,50 (0,12; 2,00)	nd	0,33
			CAB LA+RPV LA Q4W	523	6 (1)			
Bilirubina całkowita	ATLAS-2M	48 tyg.	CAB LA+RPV LA Q8W	522	2 (<1)	1,00 (0,14; 7,14)	nd	1
			CAB LA+RPV LA Q4W	523	2 (<1)			
Triglicerydy			CAB LA+RPV LA Q8W	522	4 (1)	1,00 (0,25; 4,03)	nd	1
			CAB LA+RPV LA Q4W	523	4 (1)			
Cholesterol całkowity			CAB LA+RPV LA Q8W	522	2 (<1)	0,67 (0,11; 4,01)	nd	0,66
			CAB LA+RPV LA Q4W	523	3 (1)			



Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
Cholesterol LDL			CAB LA+RPV LA Q8W	522	9 (2)	2,28 (0,70; 7,44)	nd	0,17
			CAB LA+RPV LA Q4W	523	4 (1)			
Najczęstsze AEs niezwiązane ze wstrzyknięciami występujące u ≥5% pacjentów								
Zapalenie nosogardzieli			CAB LA+RPV LA Q8W	522	71 (14)	0,96 (0,67; 1,36)	nd	0,80
			CAB LA+RPV LA Q4W	523	74 (14)			
Infekcja górnych dróg oddechowych			CAB LA+RPV LA Q8W	522	50 (10)	0,67 (0,46; 0,99)	26 (13; 937)	0,04
			CAB LA+RPV LA Q4W	523	71 (14)			
Gorączka			CAB LA+RPV LA Q8W	522	28 (5)	0,62 (0,38; 1,01)	nd	0,05
			CAB LA+RPV LA Q4W	523	44 (8)			
Ból głowy			CAB LA+RPV LA Q8W	522	35 (7)	0,97 (0,60; 1,57)	nd	0,91
			CAB LA+RPV LA Q4W	523	36 (7)			
Biegunka	ATLAS-2M	48 tyg.	CAB LA+RPV LA Q8W	522	33 (6)	0,89 (0,55; 1,44)	nd	0,63
			CAB LA+RPV LA Q4W	523	37 (7)			
Ból pleców			CAB LA+RPV LA Q8W	522	28 (5)	0,97 (0,57; 1,65)	nd	0,90
			CAB LA+RPV LA Q4W	523	29 (6)			
Kaszel			CAB LA+RPV LA Q8W	522	17 (3)	0,57 (0,31; 1,06)	nd	0,08
			CAB LA+RPV LA Q4W	523	29 (6)			
Zmęczenie			CAB LA+RPV LA Q8W	522	13 (2)	0,38 (0,20; 0,73)	27 (16; 75)	0,004
			CAB LA+RPV LA Q4W	523	33 (6)			
Nieżyt żołądka i jelit			CAB LA+RPV LA Q8W	522	16 (3)	0,56 (0,30; 1,05)	nd	0,07



Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
Zapalenie gardła			CAB LA+RPV LA Q4W	523	28 (5)			
			CAB LA+RPV LA Q8W	522	16 (3)	0,56 (0,30; 1,05)	nd	0,07
			CAB LA+RPV LA Q4W	523	28 (5)			
Zdarzenia niepożądane uwzględniające reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ISRs)								
Pacjenci, u których odnotowano wystąpienie ISRs			CAB LA+RPV LA Q8W	516 ^x	392 (76)	1,03 (0,77; 1,37)	nd	0,84
			CAB LA+RPV LA Q4W	517 ^x	390 (75)			
ISRs łagodne lub 1 stopnia nasilenia			CAB LA+RPV LA Q8W	516 ^x	364 (71)	1,03 (0,79; 1,34)	nd	0,85
			CAB LA+RPV LA Q4W	517 ^x	362 (70)			
ISRs umiarkowane lub 2 stopnia nasilenia			CAB LA+RPV LA Q8W	516 ^x	140 (27)	0,97 (0,74; 1,28)	nd	0,85
			CAB LA+RPV LA Q4W	517 ^x	143 (28)			
ISRs poważne lub ≥3 stopnia nasilenia**	ATLAS-2M	48 tyg.	CAB LA+RPV LA Q8W	516 ^x	14 (3)	0,66 (0,33; 1,31)	nd	0,23
			CAB LA+RPV LA Q4W	517 ^x	21 (4)			
Ciężkie ISRs			CAB LA+RPV LA Q8W	516 ^x	1 (<1)	3,01 (0,12; 73,93)	nd	0,50
			CAB LA+RPV LA Q4W	517 ^x	0			
Przerwanie badania z przyczyn związanych ze wstrzyknięciem ^y			CAB LA+RPV LA Q8W	516 ^x	6 (1)	0,54 (0,20; 1,47)	nd	0,23
			CAB LA+RPV LA Q4W	517 ^x	11 (2)			
ISRs występujące u ≥5% pacjentów								
Ból	ATLAS-2M	48 tyg.	CAB LA+RPV LA Q8W	516 ^x	371 (72)	1,09 (0,83; 1,42)	nd	0,55
			CAB LA+RPV LA Q4W	517 ^x	363 (70)			
Guzek			CAB LA+RPV LA Q8W	516 ^x	54 (10)	0,56 (0,39; 0,81)	15 (10; 40)	0,0002



Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
Stwardnienie			CAB LA+RPV LA Q4W	517 ^x	89 (17)			
			CAB LA+RPV LA Q8W	516 ^x	41 (8)			
			CAB LA+RPV LA Q4W	517 ^x	39 (8)	1,06 (0,67; 1,67)	nd	0,81
Dyskomfort			CAB LA+RPV LA Q8W	516 ^x	36 (7)			
			CAB LA+RPV LA Q4W	517 ^x	41 (8)	0,87 (0,55; 1,39)	nd	0,56
Obrzęk			CAB LA+RPV LA Q8W	516 ^x	32 (6)			
			CAB LA+RPV LA Q4W	517 ^x	27 (5)	1,20 (0,71; 2,03)	nd	0,50
Świąd			CAB LA+RPV LA Q8W	516 ^x	27 (5)			
			CAB LA+RPV LA Q4W	517 ^x	25 (5)	1,09 (0,62; 1,90)	nd	0,77

*oszacowano na podstawie dostępnych danych; ** w grupie Q8W: u 5 pacjentów wystąpiły ISRs prowadzące do przerwania leczenia a 1 pacjent wycofał zgodę na leczenie ze względu na ISRs; w grupie Q4W: u 5 pacjentów wystąpiły ISRs prowadzące do przerwania leczenia a 6 pacjentów wycofało zgodę na leczenie ze względu na ISRs; ***sepsa, zgon nie był związany z zastosowanym leczeniem; [§] w tym: ból w miejscu wstrzyknięcia (n=2), ropień w miejscu wstrzyknięcia, dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia, zmiany skórne, zmęczenie, ostre zapalenie wątroby typu B, astenia, stan przedomdleniowy, ostre zapalenie trzustki, ból głowy, wysypka plamisto-grudkowa, (n=1); ^{§§} w tym: ból w miejscu wstrzyknięcia (n=11), niezwykłe sny (n=2), obrzęk w miejscu wstrzyknięcia (n=2), zmęczenie (n=2), guzek w miejscu podania, grypa, ból głowy, ostre zapalenie wątroby typu B, zawroty głowy, gwałtowny wzrost poziomu transaminazy, depresja, dreszcze, bezsenność, ból mięśni, nudności, stan przedomdleniowy, gorączka, zaburzenia snu, zaburzenia koncentracji (n=1); [§] pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 wstrzyknięcie badanego leku; ^{§§} nie odnotowano wystąpienia żadnego zdarzenia potencjalnie zagrażającego życiu lub zdarzeń o 4 oraz 5 stopniu nasilenia oraz zgonów; ^y w grupie pacjentów otrzymujących CAB LA+RPV LA Q8W u 5 chorych odnotowano ISRs prowadzące do przerwania badania, natomiast 1 pacjent wycofał zgodę na udział w badaniu z powodu nietolerancji iniekcji, z kolei w grupie pacjentów z CAB LA+RPV LA Q4W u 5 chorych odnotowano ISRs prowadzące do przerwania badania, natomiast 6 pacjentów wycofało zgodę na udział w badaniu z powodu nietolerancji iniekcji

Na podstawie przeprowadzonej analizy wykazano statystycznie istotne różnice pomiędzy porównywanymi grupami (CAB LA + RPV LA Q8W vs. CAB LA + RPV LA Q4W) na korzyść schematu podawania długo działających postaci CAB i RPV co 8 tygodni w przypadku punktów końcowych: zdarzenia niepożądane ogółem, z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia, infekcji górnych dróg oddechowych, zmęczenia oraz guzków.

W przypadku pozostałych punktów końcowych z zakresu oceny profilu bezpieczeństwa nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy porównywani w ramach badania ATLAS-2M interwencji:

- a) Zdarzenia niepożądane ogółem;
- b) AEs w stopniu nasilenia 1-2, 3, 4 oraz 5 (zgony);
- c) AEs w stopniu nasilenia ≥ 3 , z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia;
- d) AEs prowadzące do przerwania leczenia (z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia);
- e) Ciężkie AEs;
- f) Ciężkie AEs (z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia);
- g) Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem:
 - ✓ Zdarzenia niepożądane ogółem, z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia;
 - ✓ AEs w stopniu nasilenia ≥ 3 , z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia;
 - ✓ AEs prowadzące do przerwania leczenia;
 - ✓ Ciężkie AEs z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia;
 - ✓ AEs prowadzące do zgonu.
- h) Utrata pacjentów z badania/leczenia;
- i) Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych w stopniu nasilenia 3-4;
- j) Poszczególne AEs niezwiązane ze wstrzyknięciami występujące u $\geq 5\%$ pacjentów (z wyjątkiem infekcji górnych dróg oddechowych oraz zmęczenia);
- k) Zdarzenia niepożądane uwzględniające reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ISRs);
- l) ISRs występujące u $\geq 5\%$ pacjentów (z wyjątkiem guzków).

Dodatkowo autorzy badania wskazują, iż w zdecydowanej większości ISRs (98%) miały łagodny lub umiarkowany charakter, a mediana ich trwania wyniosła 3 dni.

5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ TERAPII KABOTEGRAWIR + RYLPIWIRYNA PODAWANEJ CO 4 TYGODNIE W LECZENIU ZAKAŻENIA HIV-1 U DOROSŁYCH PACJENTÓW Z SUPRESJĄ WIRUSOLOGICZNĄ – WYNIKI BADAŃ ATLAS I FLAIR

5.1. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W ramach systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 2 opublikowane badania randomizowane, w ramach których oceniano efektywność podawania kabotegrawiru stosowanego w połączeniu z ryłpiwiryną co 4 tygodnie w leczeniu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności typu 1 (HIV-1) u osób dorosłych, u których występuje supresja wirusologiczna (RNA HIV-1 <50 kopii/ml) i nie ma znanej lub podejrzewanej oporności na kabotegrawir lub ryłpiwirynę, w porównaniu ze złożoną terapią antyretrowirusową: badanie *ATLAS* (Swindells 2020) oraz badanie *FLAIR* (Orkin 2020).

Badanie *ATLAS* to wieloośrodkowe randomizowane badanie kliniczne III fazy, którego celem było określenie czy terapia skojarzona kabotegrawir + ryłpiwiryna stosowanych w postaci iniekcji domięśniowych co 4 tygodnie (terapia o przedłużonym działaniu: ang. *long acting*, LA) jest nie gorsza (*non-inferiority*) niż dotychczas stosowana terapia antyretrowirusowa (cART) składająca się z 3 leków podawanych doustnie 1 raz dziennie, u dorosłych pacjentów z wirusologiczną supresją HIV-1. Do badania zostali włączeni pacjenci z supresją wirusologiczną HIV-1 RNA < 50 kopii/ml przez ≥ 6 miesięcy bez niepowodzenia wirusologicznego w czasie terapii 2 NRTI + 1 INSTI, NNRTI lub PI (grupa cART), którzy byli następnie randomizowani do kontynuowania obecnej terapii lub do przejścia na terapię CAB LA + RPV LA.

Badanie *FLAIR* jest wieloośrodkowym randomizowanym badaniem klinicznym III fazy. Jego celem była ocena czy terapia skojarzona kabotegrawir + ryłpiwiryna w iniekcjach domięśniowych co 4 tygodnie (LA, *long acting*) jest nie gorsza (*non-inferiority*) niż dotychczas stosowana terapia antyretrowirusowa (cART) składająca się z kombinacji dolutegrawir/abakawir/lamiwudyna (DTG/ABC/3TC) podawanych doustnie jeden raz dziennie. Do badania zakwalifikowano pacjentów wcześniej nieleczonych za pomocą cART. Po indukcji cART przez 20 tygodni pacjenci z supresją wirusologiczną HIV-1 RNA <50 kopii/ml byli randomizowani do kontynuowania obecnej terapii lub do przejścia na terapię CAB LA + RPV LA.

Wyniki badania *ATLAS* zostały opublikowane w postaci pełnotekstowej publikacji (Swindells 2020 [11]) oraz w postaci doniesień konferencyjnych (Murray 2019_ppt [8], Margolis 2019_abstrakt [9], Swindells 2019_abstrakt [10]). Wyniki próby klinicznej *FLAIR* również zostały opublikowane w postaci pełnotekstowej publikacji (Orkin 2020 [14]) oraz postaci doniesień konferencyjnych (Orkin 2019_ppt [12], Orkin 2019_abstrakt [13]). Zidentyfikowano również wyniki badania *FLAIR* dla 96 tygodni, które zostały opisane w postaci posteru konferencyjnego Orkin 2020_poster [15].

Dodatkowo *spoolowane* dane z badań *ATLAS* oraz *FLAIR* dotyczące oceny wyników zdrowotnych zorientowanych na pacjenta (*PRO-patient reported outcome*) zostały przedstawione w publikacji Murray 2020 [16]. Zidentyfikowano również dodatkowe dane na temat adherencji terapeutycznej w doniesieniach konferencyjnych: Teicher 2019 (badanie *ATLAS* oraz *FLAIR*) [17] oraz Teichner 2020 (badanie *FLAIR*) [18].

Pełną charakterystykę populacji włączonej oraz metodyki włączonych badań przedstawiono w rozdziale Charakterystyka badań włączonych do przeglądu.

5.2. Ocena heterogeniczności badań

Na potrzeby niniejszego rozdziału przeprowadzono analizę heterogeniczności metodologicznej i klinicznej zidentyfikowanych badań włączonych do analizy głównej, których wyniki przedstawiono poniżej.

Zidentyfikowano dwa badania: *ATLAS* oraz *FLAIR*, w ramach których porównano efektywność leczenia schematu kabotegrawir + rylpiwiryna podawanych w iniekcjach domięśniowych co 4 tygodnie vs. cART (standardowa złożona terapia antyretrowirusowa).

Do badania *ATLAS* zostali włączeni pacjenci z supresją wirusologiczną HIV-1 RNA <50 kopii/ml przez ≥ 6 miesięcy bez niepowodzenia wirusologicznego w czasie terapii 2 NRTI + 1 INSTI, NNRTI lub PI (grupa cART), którzy byli następnie randomizowani do kontynuowania obecnej terapii lub do przejścia na terapię CAB LA + RPV LA. Natomiast do badania *FLAIR* włączano pacjentów uprzednio nieleczonych terapią antyretrowirusową. Po włączeniu do badania pacjenci otrzymywali terapię antyretrowirusową (cART) składającą się z kombinacji dolutegrawir/abakawir/lamiwudyna (DTG/ABC/3TC) podawanych doustnie jeden raz dziennie podczas fazy indukcji wynoszącej 20 tygodni. Po indukcji cART pacjenci z supresją wirusologiczną HIV-1 RNA <50 kopii/ml byli randomizowani do kontynuowania obecnej terapii lub do przejścia na terapię CAB LA + RPV LA.

W obu włączonych próbach klinicznych pacjenci otrzymywali kabotegrawir w dawce wynoszącej 400 mg oraz rylpiwirynę w dawce 600 mg co 4 tygodnie do 52 tygodnia fazy *maintenance* w badaniu *ATLAS* oraz do 100 tygodnia fazy *maintenance* w badaniu *FLAIR*.

Obie próby kliniczne były wielośrodkowymi badaniami randomizowanymi fazy III (podtyp IIA według klasyfikacji AOTMiT), typu *open-label*, prowadzonymi w schemacie grup równoległych. Badania zostały zaprojektowane w metodyce *non-inferiority*. W obu badaniach zastosowano randomizację blokową. Randomizacja ponadto została przeprowadzona centralnie, co zapewnia utajenie kodu randomizacji (*allocation concealment*) we włączonych badaniach.

Jakość badań oceniano pod kątem wystąpienia ryzyka błędu systematycznego według wytycznych *Cochrane* (ocena „*risk of bias*”). W poszczególnych badaniach potencjalne czynniki ryzyka błędu systematycznego wynikające ze sposobu przeprowadzenia procesu randomizacji czy prezentacji wyników uznano za niskie (ang. *low risk*), co świadczy o wysokiej jakości odnalezionych prób klinicznych.

Za pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniach *ATLAS* oraz *FLAIR* przyjęto odsetek pacjentów z wiramią w osoczu na poziomie ≥ 50 kopii/ml w 48 tygodniu ustalony przy zastosowaniu algorytmu oceny stanu chwilowego FDA (HIV-1 RNA ≥ 50 kopii/ml). W badaniach *ATLAS* oraz *FLAIR* w zakresie wspólnych punktów końcowych definicje i sposoby pomiaru wyników były zbieżne.

Mediana wieku pacjentów włączonych do badania *ATLAS* wynosiła 42 lata (zakres: 18-82), odsetek osób ≥ 50 lat wynosił 26%. Około jedną trzecią pacjentów włączonych do badania stanowiły kobiety (33%). Mediana liczby CD4 wynosiła 653-654 komórek/mm³. Mediana czasu otrzymywania terapii antyretrowirusowej wynosiła 52 miesiące. Połowa uczestników stosowała wcześniejszą terapię antyretrowirusową opartą na NNRTI (50%), 32%-33% opartą na INSTI oraz 17%-18% na PI. Natomiast w porównaniu do badania *ATLAS* mediana wieku w próbie klinicznej *FLAIR* była niższa i wynosiła 34 lata (zakres: 18-68). Również odsetek chorych ≥ 50 lat w badaniu *FLAIR* był niższy (11%). Ponadto w publikacji *FLAIR* odnotowano niższy odsetek kobiet uczestniczących w badaniu (22%). Mediana liczby CD4 także była niższa w badaniu *FLAIR* w porównaniu do badania *ATLAS* i wahała się w granicach 432-452 komórek/mm³.

Podsumowując, nie zidentyfikowano istotnych różnic w zakresie metodologii pomiędzy porównywanymi badaniami, a tym samym nie odnotowano heterogeniczności metodologicznej utrudniającej proces agregacji statystycznej wyników poszczególnych badań. Odnotowano natomiast pewne rozbieżności w zakresie populacji pacjentów w zidentyfikowanych próbach klinicznych oraz w zakresie komparatorów. Jednakże pomimo

rozbieżności w zakresie populacji pacjentów oraz komparatorów nie odstąpiono od wykonania agregacji danych z uwagi na zbieżność pomiędzy badaniami w zakresie: metodologii, ocenianych punktów końcowych, czy też analizowanych interwencji.

5.3. Skuteczność kliniczna

Analiza skuteczności klinicznej została przeprowadzona na podstawie oceny najważniejszych, istotnych klinicznie punktów końcowych:

- HIV-1 RNA ≥ 50 kopii/ml (pierwszorzędowy punkt końcowy);
- Supresja wirusologiczna HIV-1 RNA <50 kopii/ml;
- Potwierdzone niepowodzenie wirusologiczne;
- Brak danych wirusologicznych;
- HIV-1 RNA <200 kopii/ml;
- Zmiana liczby limfocytów T CD4+;
- Ocena wyników zdrowotnych zorientowanych na pacjenta (PRO – *patient-reported outcomes*): kwestionariusz HIVTSQ (*HIV Treatment Satisfaction Questionnaire*), kwestionariusz ACCEPT, kwestionariusz PIN, kwestionariusz SF-12 oraz ocena preferencji pacjentów;
- *Adherence* – zastosowanie się do planu terapeutycznego.

W przypadku punktu końcowego: HIV-1 RNA ≥ 50 kopii/ml autorzy badania *ATLAS* przeprowadzili analizę również dla subpopulacji pacjentów względem: wyjściowo stosowanej klasy trzeciego leku (NNRTI, PI, INSTI), wyjściowego poziomu HIV-1 RNA (<100000 kopii/ml i ≥ 100000 kopii/ml) oraz płci. Natomiast w próbie klinicznej *FLAIR* autorzy przeprowadzili analizę tego punktu końcowego względem płci.

Należy podkreślić, że przedstawiono ocenę najważniejszych, istotnych punktów końcowych analizujących skuteczność CAB LA + RPV LA Q4W w porównaniu z cART.

Skuteczność kliniczną CAB LA + RPV LA Q4W w porównaniu z cART oceniano w oparciu o wyniki badania *ATLAS* oraz badania *FLAIR* dla 48-tygodniowego okresu obserwacji. Dodatkowo w przypadku badania *FLAIR* przedstawiono wyniki dla okresu wynoszącego 96 tygodni.

Definicje ocenianych punktów końcowych we włączonych badaniach przedstawiono w charakterystyce badań, zestawionej w Załączniku 14.3.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki skuteczności klinicznej stosowania terapii CAB LA + RPV LA Q4W w analizowanej populacji pacjentów w oparciu o dwie randomizowane próby kliniczne *ATLAS* oraz *FLAIR*.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 14.4 niniejszej analizy.



Tabela 7. Skuteczność kliniczna dla porównania CAB LA + RPV LA Q4W vs. cART (ATLAS, FLAIR)

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserw.	Interw.	N	n (%)	Różnica punktów procentow. (95% CI)	Skorygowana różnica punktów procentow. (95% CI)#	OR (95% CI)**	NNT (95% CI)**	Wartość p**	Wynik metaanalizy oraz ocena heterogeniczności**
Supresja wirusologiczna HIV-1 RNA <50 kopii/ml	ATLAS	48 tyg.	CAB LA +	308	285 (92,5)	-2,9 (-6,7; 0,8)	-3,0 (-6,7; 0,7)	0,59 (0,30; 1,17)	-	0,131	OR=0,79 (0,49; 1,27) <i>fixed effects model</i> Cochran Q=1,44(df=1) p=0,230 I ² (inconsistency)=30,68 %
			RPV LA Q4W	308	294 (95,5)						
			cART	308	294 (95,5)						
	FLAIR	96 tyg.	CAB LA +	283	265 (93,6)	0,4 (-3,7; 4,4)	0,4 (-3,7; 4,5)	1,06 (0,54; 2,06)	-	-	0,865
			RPV LA Q4W	283	264 (93,3)						
			cART	283	264 (93,3)						
Populacja ITT	ATLAS	48 tyg.	CAB LA +	294	276 (93,9)	-2,0 (-5,6; 1,6)	-2,0 (-5,6; 1,5)	0,66 (0,31; 1,39)	-	0,272	OR=0,85 (0,52; 1,39) <i>fixed effects model</i> Cochran Q=0,82(df=1) p=0,366 I ² (inconsistency)=0,00%
			RPV LA Q4W	294	280 (95,9)						
			cART	292	280 (95,9)						
	FLAIR	48 tyg.	CAB LA +	278	260 (93,5)	0,3 (-3,9; 4,4)	0,3 (-3,8; 4,4)	1,04 (0,54; 2,03)	-	0,900	
			RPV LA Q4W	278	260 (93,5)						
			cART	278	260 (93,5)						



		CART	282	263 (93,3)				
HIV-1 RNA ≥50 kopii/ml	ATLAS	CAB LA +						
		RPV LA	308	5 (1,6)	0,6	0,6	1,68	OR=1,10 (0,46; 2,62)
		Q4W			(-1,1; 2,4)	(-1,2; 2,5)	(0,40; 7,08)	fixed effects model Cochran Q=0,53(df=1) p=0,466
		cART	308	3 (1,0)				
	FLAIR	CAB LA +						
		RPV LA	283	6 (2,1)	-0,4	-0,4	0,85	
		Q4W			(-2,8; 2,1)	(-2,8; 2,1)	(0,28; 2,57)	I ² (inconsistency)=0,00%
		cART	283	7 (2,5)				
HIV-1 RNA ≥50 kopii/ml	ATLAS	CAB LA +						
		RPV LA	308	1 (0,3)	-	-	1,00	OR=1,00 (0,20; 4,97)
		Q4W					(0,06; 16,02)	Peto fixed effects model Cochran Q=0,00(df=1) p=1,000
		cART	308	1 (0,3)				
	FLAIR	CAB LA +						
		RPV LA	283	2 (0,7)	-	-	1,00	
		Q4W					(0,14; 7,14)	I ² (inconsistency)=0,00%
		cART	283	2 (0,7)				
HIV-1 RNA ≥50 kopii/ml	ATLAS	CAB LA +						
		RPV LA	283	3 (1,1)	-	-	1,51	
		Q4W					(0,25; 9,08)	
		cART	283	2 (0,7)				
	FLAIR	CAB LA +						
		RPV LA	283	3 (1,1)	-	-	1,51	
		Q4W					(0,25; 9,08)	
		cART	283	2 (0,7)				



Przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności (populacja ITT)	ATLAS	CAB LA +																			
		RPV LA Q4W	308	3 (1,0)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	48 tyg.	cART	308	2 (0,6)																	
		CAB LA +																			
	FLAIR	RPV LA Q4W	283	4 (1,4)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		cART	283	3 (1,1)																	
	96 tyg.	CAB LA +																			
		RPV LA Q4W	283	6 (2,1)	-	-	-	-	1,20 (0,36; 3,99)	-	-	-	-	0,761	-	-	-	-	-	-	-
	cART	283	5 (1,8)																		
		CAB LA +																			
Przerwanie leczenia z innych powodów (populacja ITT)	ATLAS	CAB LA +																			
		RPV LA Q4W	308	1 (0,3)	-	-	-	-	7,39 (0,15; 372,41)	-	-	-	-	0,32	-	-	-	-	-	-	-
	48 tyg.	cART	308	0																	
		CAB LA +																			
	FLAIR	RPV LA Q4W	283	0	-	-	-	-	0,13 (0,01; 2,16)	-	-	-	-	0,16	-	-	-	-	-	-	-
		cART	283	2 (0,7)																	
	96 tyg.	CAB LA +																			
		RPV LA Q4W	283	0	-	-	-	-	0,20 (0,01; 4,16)	-	-	-	-	0,297	-	-	-	-	-	-	-
	cART	283	2 (0,7)																		
		CAB LA +																			
Populacja PP	ATLAS	48 tyg.	294	4 (1,4)	0,3 (-1,4; 2,1)	0,3 (-1,4; 2,1)	0,3 (-1,4; 2,1)	1,33 (0,29; 5,99)	-	-	-	0,711	-	-	-	-	-	-	-	-	
		96 tyg.	294	4 (1,4)	0,3 (-1,4; 2,1)	0,3 (-1,4; 2,1)	1,33 (0,29; 5,99)	OR=1,01 (0,42; 2,44) fixed effects model	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-



		CART	292	3 (1,0)				Cochran Q=0,20(df=1) p=0,654 I^2 (inconsistency)=0,00%
FLAIR	CAB LA +							
	RPV LA	278	6 (2,2)	-0,3 (-2,8 ; 2,2)	-0,3 (-2,8 ; 2,2)	0,87 (0,29 ; 2,61)	-	0,799
	Q4W							
CART		282	7 (2,5)					
ATLAS	CAB LA +							
	RPV LA	99	2 (2,0)	2,0 (-1,7 ; 7,1)	-	13,69 (1,04 ; 180,36)	11 (4 ; 62)	0,047
	Q4W							
CART		104	0					
FLAIR	CAB LA +							
	RPV LA	63	3 (4,8)	3,2 (-4,3 ; 12,0)	-	3,15 (0,32 ; 31,13)	-	0,326
	Q4W							
CART		64	1 (1,6)					
ATLAS	CAB LA +							
	RPV LA	209	3 (1,4)	0,0 (-3,0 ; 2,9)	-	0,98 (0,19 ; 4,89)	-	0,976
	Q4W							
CART		204	3 (1,5)					
FLAIR	CAB LA +							
	RPV LA	220	3 (1,4)	-1,4 (-4,7 ; 1,6)	-	0,49 (0,12 ; 1,99)	-	0,319
	Q4W							
CART		219	6 (2,7)					
ATLAS	CAB LA +							
	RPV LA	51	1 (2,0)	2,0 (-5,0 ; 10,6)	-	3,12 (0,13 ; 76,07)	-	0,485
	Q4W							
CART		54	0					

Kobiety

Płeć

ATLAS 48 tyg.

Mężczyźni

Wyjściowo



INSTI	ATLAS	CAB LA + RPV LA Q4W	102	0	-2,0 (-7,1 ; 1,8)	-	0,19 (0,01; 4,01)	-	0,288	-
		cART	99	2 (2,0)						
NNRTI	ATLAS	CAB LA + RPV LA Q4W	155	4 (2,6)	1,9 (-1,3; 5,9)	-	4,08 (0,45; 36,92)	-	0,211	-
		cART	155	1 (0,6)						
<100000 kopii/ml	FLAIR	CAB LA + RPV LA Q4W	227	4 (1,8)	-0,4 (-3,6; 2,5)	-	0,80 (0,21; 3,00)	-	0,737	-
		cART	227	5 (2,2)						
≥100000 kopii/ml	FLAIR	CAB LA + RPV LA Q4W	56	2 (3,6)	0,0 (-9,2 ; 9,2)	-	1,00 (0,14; 7,36)	-	1,000	-
		cART	56	2 (3,6)						
Potwierdzone niepowodzenie wirusologiczne (CVF)	ATLAS	CAB LA + RPV LA Q4W	308	3 (1,0)	-	-	0,75 (0,17; 3,37)	-	0,705	OR=1,00 (0,35; 2,87) <i>fixed effects model</i> Cochran Q=0,29(df=1) p=0,592 I ² (inconsistency)=0,00%
	48 tyg.	cART	308	4 (1,3)						
Brak danych	FLAIR	CAB LA + RPV LA Q4W	283	4 (1,4)	-	-	1,34 (0,30; 6,03)	-	0,705	
	Ogółem	cART	283	3 (1,1)						OR=1,32 (0,76; 2,30) <i>fixed effects model</i>



wirusologi cznych		CART	308	11 (3,6)			Cochran Q=0,81(df=1) p=0,367 I ² (inconsistency)=0,00%
FLAIR	CAB LA +						
	RPV LA	283	12 (4,2)		1,00		
	Q4W				(0,44; 2,27)	1,000	
	CART	283	12 (4,2)				
	CAB LA +						
	RPV LA	283	29 (10,2)		1,42		
	Q4W				(0,79; 2,56)	0,238	
	CART	283	21 (7,4)				
	96 tyg.						
ATLAS	CAB LA +						
	RPV LA	308	11 (3,6)		2,24		
	Q4W				(0,77; 6,54)	0,14	
	CART	308	5 (1,6)				
	CAB LA +						
	RPV LA	283	8 (2,8)		4,09		
	Q4W				(0,86; 19,42)	0,08	
	CART	283	2 (0,7)				
	48 tyg.						
FLAIR	CAB LA +						
	RPV LA	283	12 (4,2)		3,09		
	Q4W				(0,98; 9,69)	0,053	
	CART	283	4 (1,2)				
	CAB LA +						
	RPV LA	308	7 (2,3)		1,17		
	Q4W				(0,39; 3,52)	0,78	
	CART	308	6 (1,9)				
	96 tyg.						
Wycofanie z badania z powodu AEs lub zgonu	CAB LA +						
	RPV LA	283	12 (4,2)		3,09		
	Q4W				(0,98; 9,69)	0,053	
	CART	283	4 (1,2)				
	CAB LA +						
	RPV LA	308	7 (2,3)		1,17		
	Q4W				(0,39; 3,52)	0,78	
	CART	308	6 (1,9)				
	48 tyg.						
Wycofanie z badania z innych przyczyn	CAB LA +						
	RPV LA	308	7 (2,3)		1,17		
	Q4W				(0,39; 3,52)	0,78	
	CART	308	6 (1,9)				
	CAB LA +						
	RPV LA	308	7 (2,3)		1,17		
	Q4W				(0,39; 3,52)	0,78	
	CART	308	6 (1,9)				
	48 tyg.						



	CAB LA + RPV LA Q4W	283	4 (1,4)	-	0,39 (0,12; 1,26)	-	0,12	χ^2 (inconsistency)=44,01 %
FLAIR	cART	283	10 (3,5)					
	CAB LA + RPV LA Q4W	283	16 (5,7)	-	0,94 (0,46; 1,89)	-	0,858	-
	cART	283	17 (6,0)					
96 tyg.								
W trakcie badania, brak danych dla określonego przedziału	CAB LA + RPV LA Q4W	283	1 (0,4)	-	3,01 (0,12; 74,22)	-	0,500	-
	cART	283	0					
HIV-1 RNA <200 kopii/ml	CAB LA + RPV LA Q4W	308	286 (92,9)	-	0,57 (0,28; 1,16)	-	0,121	-
	cART	308	295 (95,8)					
Preferencja a odnośnie leczenia HIV (pojedyncze pytanie)	CAB LA + RPV LA Q4W	308	266 (86)	-	-	-	-	-
	CAB LA + RPV LA Q4W	273*	266 (97%)	-	-	-	-	-
	cART	283	257 (91)	-	-	-	-	-
ATLAS								
FLAIR								



		CAB LA + RPV LA Q4W	259 \forall	257 (99,2)	-	-	-	-
	ATLAS	CAB LA + RPV LA Q4W	308	7 (2)	-	-	-	-
Preferencja leczenia cART	FLAIR	CAB LA + RPV LA Q4W	283	2 (1)	-	-	-	-
		CAB LA + RPV LA Q4W	259 \forall	2 (0,8)	-	-	-	-
	ATLAS	CAB LA + RPV LA Q4W	308	35 (11)	-	-	-	-
Brak danych	FLAIR	CAB LA + RPV LA Q4W	283	24 (8)	-	-	-	-
Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	Zmiana względem wartości wyjściowych (mediana, zakres)			
Zmiana liczby limfocytów T CD4+	ATLAS	48 tyg.	CAB LA + RPV LA Q4W	308	4,0 (-536; 801)	Średnia zmiana* (95% CI)	Różnica średnich zmian (95% CI) ^{^^}	Wartość p ^{^^}
Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	Zmiana względem wartości wyjściowych (mediana, zakres)			
			cART	308	13,5 (-1043; 521)	Średnia końcowa \S (SE)		



ATLAS	CAB LA + RPV LA Q4W	300\$	55,3 (9,1) dla N=302\$	-	6,4 (5,6; 7,28)	5,4 (4,2; 6,6)	<0,001
	cART	288\$	55,4 (8,7) dla N=298\$	-	1,1 (0,2; 1,9)		
FLAIR 24 tyg.	CAB LA + RPV LA Q4W	283	59,3 (7,4)	-	1,6	2,2 (1,0; 3,4)	<0,001
	cART	283	59,1 (7,6)	-	-0,5		
ATLAS FLAIR	CAB LA + RPV LA Q4W	bd	57,1 (8,6)	-	4,2	3,9 (3,0; 4,8)	<0,001
	cART	bd	57,1 (8,4)	-	0,3		
ATLAS	CAB LA + RPV LA Q4W	300\$	55,3 (9,1) dla N=302\$	-	6,1 (5,2; 7,0)	5,7 (4,4; 7,0)	<0,001
	cART	294\$	55,4 (8,7) dla N=298\$	-	0,4 (-0,48; 1,37)		
FLAIR 44 tyg.	CAB LA + RPV LA Q4W	283	59,3 (7,4)	-	1,3	0,7 (-0,4; 1,9)	0,217
	cART	283	59,1 (7,6)	-	0,5		
ATLAS FLAIR	CAB LA + RPV LA Q4W	bd	57,1 (8,6)	-	3,9	3,4 (2,5; 4,3)	<0,001
	cART	bd	57,1 (8,4)	-	0,5		

Ocena satysfakcji z leczenia (HIVTSQs)



FLAIR	96 tyg.	CAB LA + RPV LA Q4W	bd	-	-	2,3 (1,1; 3,5)*	<0,001
		cART	bd	-	-	-	-
FLAIR	48 tyg.	CAB LA + RPV LA Q4W	263	-	29,6 (0,49)	4,1 (2,8; 5,5)&	<0,001
		cART	266	-	25,2 (0,48)	-	-
ATLAS		CAB LA + RPV LA Q4W	308	75,9 (26,5)	-	12,3 6,9 (3,3; 10,4)	<0,001
		cART	308	74,7 (26,1)	-	5,5	-
FLAIR	24 tyg.	CAB LA + RPV LA Q4W	283	86,0 (21,3)	-	3,7 2,7 (-1,0; 6,4)	0,154
		cART	283	83,4 (23,7)	-	1,1	-
ATLAS FLAIR		CAB LA + RPV LA Q4W	591	80,5 (24,8)	-	8,4 5,0 (2,4; 7,5)	<0,001
		cART	591	78,8 (25,3)	-	3,4	-
ATLAS		CAB LA + RPV LA Q4W	308	75,9 (26,5)	-	13,7 10,7 (7,1; 14,4)	<0,001
		cART	308	74,7 (26,1)	-	3,0	-
FLAIR		CAB LA + RPV LA Q4W	283	86,0 (21,3)	-	3,0 2,2 (-1,4; 5,8)	0,236
		cART	283	86,0 (21,3)	-	3,0	-



		CART	283	83,4 (23,7)	-	0,8	
		CAB LA + RPV LA Q4W	591	80,5 (24,8)	-	8,8	6,8 (4,2; 9,4)
ATLAS FLAIR							<0,001
		CART	591	78,8 (25,3)	-	2,0	
		CAB LA + RPV LA Q4W	308	5 tyg. 2,10 (1,03)	-	1,56 (0,80)&&	-
ATLAS							<0,05
		CAB LA + RPV LA Q4W	283	5 tyg. 2,08 (1,04)	-	1,66 (0,78)&&	-
FLAIR	48 tyg.						<0,05
		CAB LA + RPV LA Q4W	591	5 tyg. 2,10 (1,04)	-	1,62 (0,81)&&	-
ATLAS FLAIR							<0,05
		CAB LA + RPV LA Q4W	308	-	-	-	0,68 (-0,56; 1,91)
ATLAS							0,282
	24 tyg.	CAB LA + RPV LA Q4W	283	-	-	-	1,02 (-0,28; 2,32)
FLAIR							0,122
		CAB LA + RPV LA Q4W	308	-	-	-	0,64 (-0,64; 1,91)
ATLAS							0,327
	48 tyg.	CAB LA + RPV LA Q4W	283	-	-	-	1,10 (-0,25; 2,45)
FLAIR							0,109

Short Form (SF)-12: obszar psychiczny



		CAB LA + RPV LA Q4W		308		-		-		0,70 (-0,10 ; 1,49)		0,086	
ATLAS		24 tyg.											
FLAIR		CAB LA + RPV LA Q4W		283		-		-		0,18 (-0,59 ; 0,96)		0,645	
ATLAS		48 tyg.											
FLAIR		CAB LA + RPV LA Q4W		308		-		-		0,70 (-0,11 ; 1,51)		0,092	
FLAIR		CAB LA + RPV LA Q4W		283		-		-		-0,17 (-0,99 ; 0,66)		0,689	

Short Form (SF)-12: obszar fizyczny

*Względem wartości wyjściowych; **Oszacowano na podstawie dostępnych danych; ^*maintenance baseline* (MBL); ^^Przedstawione przez autorów badania; #W badaniu ATLAS wartości pochodzą ze stratyfikowanej analizy Cochran-Mantel-Haenszel z uwzględnieniem płci przy urodzeniu i klasy trzeciego leku na początku badania (PI, NNRTI lub INSTI), w badaniu FLAIR wartości oparto na stratyfikowanej analizie Cochran – Mantel – Haenszela, z uwzględnieniem płci po urodzeniu i wartości początkowej (przed indukcją) u ludzi poziom RNA wirusa niedoboru odporności typu 1 (HIV-1); #Skorygowana (ang. *adjusted*) średnia; &Skorygowana różnica średnich końcowych; &&SD; \$N dla LOCF (ang. *last observation carried forward*); ¥Pacjenci, którzy odpowiedzieli na kwestionariusze; *Skorygowana różnica średnich zmian

Przeprowadzona analiza statystyczna wyników z randomizowanych badań *ATLAS* i *FLAIR* dla 48 tygodni leczenia, z zakresu oceny skuteczności klinicznej stosowania CAB LA + RPV LA w populacji dorosłych pacjentów zakażonych HIV-1, u których występuje supresja wirusologiczna (RNA HIV-1 <50 kopii/ml) i nie ma znanej lub podejrzewanej oporności na kabotegrawir lub ryłpiwirynę, wykazała brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy ocenianą interwencją i uwzględnionym komparatorem (cART) we wszystkich kluczowych punktach końcowych:

- a) HIV-1 RNA <50 kopii/ml, w przypadku populacji ITT oraz populacji PP;
- b) HIV-1 RNA ≥50 kopii/ml, w przypadku populacji ITT oraz populacji PP. Ponadto wyniki w podgrupach pacjentów względem wyjściowo stosowanej klasy trzeciego leku, wyjściowego poziomu HIV-1 RNA oraz płci potwierdzają wyniki analizy podstawowej. Niezależnie od klasy stosowanego trzeciego leku (NNRTI, PI czy INSTI), wyjściowego poziomu HIV-1 RNA (<100000 kopii/ml i ≥100000 kopii/ml) oraz płci nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy analizowanymi ramionami terapeutycznymi (CAB LA + RPV LA vs. cART), co potwierdza, że terapia CAB LA + RPV LA jest nie gorsza względem standardowej złożonej terapii antyretrowirusowej (cART);
- c) Niepowodzenie wirusologiczne;
- d) HIV-1 RNA <200 kopii/ml.
- e) Zmiana liczby limfocytów T CD4+.

Nie stwierdzono heterogeniczności wyników dla wszystkich analizowanych punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej.

Wykazano zatem, iż skuteczność terapii CAB LA + RPV LA dla 48 tygodni leczenia w schemacie dawkowania co 4 tygodnie jest nie gorsza od standardowej złożonej terapii antyretrowirusowej (cART) w leczeniu dorosłych pacjentów zakażonych HIV-1, u których występuje supresja wirusologiczna (RNA HIV-1 <50 kopii/ml) i nie ma znanej lub podejrzewanej oporności na kabotegrawir lub ryłpiwirynę.

Przeprowadzona analiza statystyczna wyników zaczerpniętych z badania *FLAIR* dla 96 tygodni leczenia wykazała brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy terapią CAB LA + RPV LA a standardową złożoną terapią antyretrowirusową (cART) w analizowanych punktach końcowych: HIV-1 RNA ≥50 kopii/ml, supresja wirusologiczna HIV-1 RNA <50 kopii/ml oraz brak danych wirusologicznych. A zatem, skuteczność terapii CAB LA + RPV LA dla 48 tygodni leczenia w schemacie dawkowania co 4 tygodnie jest nie gorsza od standardowej złożonej terapii antyretrowirusowej (cART).

W badaniu *ATLAS* u 3 pacjentów otrzymujących schemat CAB LA + RPV LA odnotowano wystąpienie potwierdzonego niepowodzenia wirusologicznego (CVF). W 2 przypadkach CVF w badaniu *ATLAS* występował podtyp A/A1 (u jednego pacjenta niepowodzenie wystąpiło w 8 tyg., u kolejnego pacjenta – w 20 tyg.) i w 1 przypadku występował podtyp AG (niepowodzenie wystąpiło w 12 tygodniu). W jednym z trzech przypadków CVF stwierdzono, w momencie wystąpienia niepowodzenia, obecność związanej z wytworzeniem oporności na inhibitory integrazy substytucji N155H i wykazano zmniejszoną fenotypową wrażliwość na kabotegrawir. We wszystkich trzech przypadkach CVF występowała jedna związana z wytworzeniem oporności na ryłpiwirynę substytucja: E138A, E138E/K lub E138K+V108I i wykazano zmniejszoną fenotypową wrażliwość na ryłpiwirynę. W dwóch z trzech przypadków CVF, substytucje związane z wytworzeniem oporności na ryłpiwirynę zaobserwowane w momencie wystąpienia niepowodzenia, obecne były również na początku leczenia, w HIV-1 DNA w PMCB. W przypadku grupy leczonej cART u 4 pacjentów wystąpiło potwierdzone niepowodzenie wirusologiczne.

Natomiast w badaniu *FLAIR* u 4 pacjentów otrzymujących schemat CAB LA + RPV LA odnotowano wystąpienie potwierdzonego niepowodzenia wirusologicznego (CVF). U jednej z pacjentek, z podtypem AG, przerwano doustne podawanie CAB + RPV z powodu fałszywie dodatniego wyniku testu ciążowego. Po ponownym rozpoczęciu przyjmowania leczenia doustnego potwierdzono podejrzenie CVF. Pacjentka została wycofana z badania przed rozpoczęciem terapii CAB LA + RPV LA, bez wykrycia mutacji oporności. W pozostałych trzech

przypadkach CVF występował podtyp A1. Ponadto w dwóch z trzech przypadków CVF stwierdzono obecność substytucji Q148R odpowiedzialnej za wytworzenie związanej z leczeniem oporności na inhibitory integrazy, podczas gdy w jednym z trzech przypadków obecna była mutacja G140R, związana z występowaniem zmniejszonej fenotypowej wrażliwości na kabotegrawir. We wszystkich 3 przypadkach CVF występowała jedna związana z wytworzeniem oporności na ryłpiwirynę substytucja: K101E, E138E/A/K/T lub E138K, a w dwóch z trzech przypadków wykazano zmniejszoną fenotypową wrażliwość na ryłpiwirynę. W przypadku grupy leczonej cART u 3 pacjentów wystąpiło potwierdzone niepowodzenie wirusologiczne.

Natomiast w przypadku oceny satysfakcji pacjentów z leczenia za pomocą kwestionariusza HIVTSQs (*HIV Treatment Satisfaction Questionnaire status*) na podstawie danych *spoolowanych* z badań *ATLAS* i *FLAIR* wykazano istotną statystycznie poprawę względem wartości wyjściowych w grupie pacjentów leczonych CAB LA + RPV LA Q4W względem grupy chorych otrzymujących cART, zarówno w 24, jak i 44 tygodniu leczenia ($p < 0,001$). Obliczona przez autorów publikacji *Murray 2020* różnica średnich zmian dla zagregowanych danych z prób klinicznych *ATLAS* oraz *FLAIR* wynosiła odpowiednio 2,2 (95% CI: 1,0; 3,4) dla 24 tygodnia badania oraz 3,4 (95% CI: 2,5; 4,3) dla 44 tygodnia badania. Natomiast przedstawiona przez autorów posteru *Orkin 2020* różnica średnich zmian dla 96 tygodni leczenia wyniosła 2,3 (95% CI: 1,1; 3,5).

W przypadku oceny satysfakcji leczenia według HIVTSQc (*HIV Treatment Satisfaction Questionnaire wersja zmieniona*) statystycznie istotne różnice pomiędzy grupami na korzyść schematu CAB LA + RPV LA Q4W odnotowano w badaniu *FLAIR* w 48, jak również w 96 tygodniu leczenia. Obliczona przez autorów publikacji *Murray 2020* różnica średnich wyniosła 4,1 (95% CI: 2,8; 5,5) dla 48 tygodnia badania.

Również w przypadku oceny akceptacji stosowanego leczenia za pomocą kwestionariusza ACCEPT wykazano istotną statystycznie poprawę względem wartości wyjściowych w grupie chorych stosujących CAB LA + RPV LA w schemacie dawkowania co 4 tygodnie względem grupy chorych leczonych cART, zarówno w 24, jak i 48 tygodniu leczenia (dane *spoolowane* z badań *ATLAS* i *FLAIR*). Przedstawiona przez autorów publikacji *Murray 2020* różnica średnich zmian dla zagregowanych danych z prób klinicznych *ATLAS* oraz *FLAIR* wynosiła odpowiednio 5,0 (95% CI: 2,4; 7,5) dla 24 tygodnia badania oraz 6,8 (95% CI: 4,2; 9,4) dla 48 tygodnia badania.

W badaniach *ATLAS* oraz *FLAIR* (dane zagregowane) w zakresie liczby punktów uzyskanych wg kwestionariusza PIN dla „akceptacji ISRs”, należy podkreślić, iż poprawa w 48 tygodniu względem wartości wyjściowych (5 tydzień obserwacji) w grupie pacjentów stosujących CAB LA + RPV LA Q4W była statystycznie istotna ($p < 0,05$).

Wśród uczestników badania *ATLAS* w przypadku populacji ITT 86% pacjentów preferowało postać LA w porównaniu z codzienną terapią doustną, natomiast w populacji pacjentów, którzy odpowiedzieli na kwestionariusz odsetek ten wynosił 97%. Również w badaniu *FLAIR* odsetek pacjentów preferujących postać LA był bardzo wysoki i wynosił odpowiednio 91% w populacji ITT oraz 99% w populacji pacjentów, którzy odpowiedzieli na kwestionariusz. Z kolei odsetek pacjentów preferujących postać doustną był bardzo niski i wynosił odpowiednio 2% w próbie *ATLAS* oraz 1% w badaniu *FLAIR*.

Autorzy publikacji *Murray 2020* nie odnotowali natomiast statystycznie znamienych różnic w 24 oraz 48 tygodniu leczenia względem wartości wyjściowej w ocenie fizycznego i psychicznego komponentu kwestionariusza SF-12 w grupie pacjentów otrzymujących CAB LA + RPV LA Q4W.

Dodatkowo w poniższej tabeli przedstawiono wyniki dotyczące *adherence* czyli stosowania się pacjentów do sprecyzowanego planu terapeutycznego przez 48 tygodni.

Tabela 8. Dane dotyczące adherencji terapeutycznej przez 48 tygodni; CAB LA + RPV LA Q4W (ATLAS, FLAIR)

Badanie	ATLAS	FLAIR	ATLAS/FLAIR
Terminowość wstrzyknięć w stosunku do daty przewidywanej wizyty	N=308	N=283	N=591
Całkowita liczba wizyt iniekcyjnych	3343	3577	6920
W ramach wizyty iniekcyjnej (+/- 7 dni w stosunku do przewidywanej daty wizyty)	3252/3343 (97%)	3507/3577 (98%)	6759/6920 (98%)
Wizyta iniekcyjna w terminie przewidywanej wizyty	1567/3343 (47%)	1627/3577 (45%)	3194/6920 (46%)
Wczesna wizyta iniekcyjna poza schematem (więcej niż 7 dni wcześniej w stosunku do wizyty docelowej)	28/3343 (<1%)	18/3577 (<1%)	46/6920 (<1%)
Późna wizyta iniekcyjna poza schematem (więcej niż 7 dni później w stosunku do wizyty docelowej)	59/3343 (2%)	47/3577 (1%)	106/6920 (2%)
Brakujące wizyty iniekcyjne	4/3343 (<1%)	5/3577 (1%)	9/6920 (<1%)
<-14 dni	8	0	-
-14 do -8 dni	20	18	-
-7 do -4 dni	296	260	-
-3 do -2 dni	195	291	-
-1 dzień	353	373	-
0 dni	1567	1627	-
1 dzień	267	330	-
2 do 3 dni	242	228	-
4 do 7 dni	332	398	-
8 do 14 dni	54	42	-
>14 dni	5	5	-

U pacjentów z badań ATLAS oraz FLAIR (dane zagregowane) spośród 6920 przewidywanych wizyt iniekcyjnych w ciągu 48 tygodni, 46% iniekcji zostało podanych w dniu przewidywanej wizyty lekarskiej, natomiast 98% wstrzyknięć odbyło się w ciągu +/- 7 dni od planowanej wizyty. 46 (<1%) wizyt iniekcyjnych odbyło się wcześniej (więcej niż 7 dni wcześniej w stosunku do wizyty docelowej), natomiast 106 (2%) wizyt iniekcyjnych odbyło się później (więcej niż 7 dni później w stosunku do wizyty docelowej).

W badaniu FLAIR ogółem 65 wizyt iniekcyjnych odbyło się poza dozwolonymi +/- 7 dniami. Natomiast w badaniu ATLAS ogółem 87 wizyt miało miejsce poza dopuszczonymi +/- 7 dniami.

W materiałach konferencyjnych do badania FLAIR – Teichner 2020 [18], przedstawiono dodatkowo dane dotyczące adherencji terapeutycznej dla 96 tygodni leczenia iniekcyjnego. Spośród 6005 przewidywanych wizyt iniekcyjnych w ciągu 96 tygodni, 46% iniekcji zostało podanych w dniu przewidywanej wizyty lekarskiej,

natomiast 97% wstrzyknięć odbyło się w ciągu +/- 7 dni od planowanej wizyty. 45 (<1%) wizyt iniekcyjnych odbyło się wcześniej (więcej niż 7 dni wcześniej w stosunku do wizyty docelowej), natomiast 107 (2%) wizyt iniekcyjnych odbyło się później (więcej niż 7 dni później w stosunku do wizyty docelowej). Średnia liczba dni poza dozwolonymi +/- 7 dniami wynosiła 5 dni (zakres: 1-21 dni).

Żaden pacjent z wizytą iniekcyjną poza +7-dniowym przedziałem dawkowania nie spełnił kryterium potwierdzonego niepowodzenia wirusologicznego (CVF).

5.4. Bezpieczeństwo

Analizę profilu bezpieczeństwa przeprowadzono w oparciu o ocenę istotnych klinicznie punktów końcowych:

- Zdarzenia niepożądane ogółem oraz zdarzenia niepożądane ogółem, z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia;
- Zdarzenia niepożądane ogółem oraz zdarzenia niepożądane ogółem, z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia w stopniu nasilenia ≥ 3 ;
- Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
- Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE, ang. *serious adverse event*);
- Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu;
- Poszczególne zdarzenia niepożądane;
- AEs związane z leczeniem;
- Przerwanie udziału w badaniu;
- Zgony.

We włączonych do analizy badaniach *ATLAS* oraz *FLAIR* w ocenie bezpieczeństwa została zachowana analiza ITT. Profil bezpieczeństwa CAB LA + RPV LA Q4W w porównaniu z cART oceniano w oparciu o wyniki badania *ATLAS* oraz badania *FLAIR* dla 48-tygodniowego okresu obserwacji. Dodatkowo w przypadku badania *FLAIR* przedstawiono wyniki dla okresu wynoszącego 96 tygodni.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 14.4 niniejszej analizy.

Wyniki z zakresu analizy bezpieczeństwa stosowania CAB LA + RPV LA Q4W w porównaniu z cART, w oparciu o dwa randomizowane badania kliniczne (*ATLAS* oraz *FLAIR*) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Bezpieczeństwo dla porównania CAB LA RPV LA Q4W vs. cART (ATLAS, FLAIR)

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)**	NNT/NNH (95% CI)**	Wartość p**	Wynik metaanalizy**	Ocena heterogeniczności**	
Zdarzenia niepożądane ogółem	ATLAS	48 tyg.	CAB LA + RPV LA Q4W	308	294 (95)	8,40 (4,65; 15,16)	5 (4; 6)	<0,001	OR=6,11 (4,05; 9,21) fixed effects model	Cochran Q=2,52(df=1) p=0,113 I ² (inconsistency)=60,26%	
			cART	308	220 (71)						
	FLAIR	48 tyg.	CAB LA + RPV LA Q4W	283	267 (94)	4,30 (2,41; 7,69)	7 (5; 11)	<0,001			
			cART	283	225 (80)						
Zdarzenia niepożądane ogółem, z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia	ATLAS	48 tyg.	CAB LA + RPV LA Q4W	308	264 (86)	2,40 (1,60; 3,59)	7 (5; 13)	<0,001	OR=2,07 (1,53; 2,79) fixed effects model	Cochran Q=1,19(df=1) p=0,275 I ² (inconsistency)=16,03%	
			cART	308	220 (71)						
	FLAIR	48 tyg.	CAB LA + RPV LA Q4W	283	246 (87)	1,71 (1,09; 2,69)	14 (8; 80)	0,019			
			cART	283	225 (80)						
	FLAIR	96 tyg.	CAB LA + RPV LA Q4W	283	264 (93)	2,35 (1,33; 4,17)	13 (8; 37)	0,003			
			cART	283	242 (86)						
AEs w stopniu nasilenia ≥3	ATLAS	48 tyg.	CAB LA + RPV LA Q4W	308	35 (11)	1,59 (0,92; 2,76)	-	0,100	OR=2,06 (1,34; 3,17) fixed effects model	Cochran Q=2,01(df=1) p=0,156 I ² (inconsistency)=50,34%	
			cART	308	23 (7)						
	FLAIR	48 tyg.	CAB LA + RPV LA Q4W	283	31 (11)	3,04 (1,50; 6,18)	15 (9; 37)	0,002			
			cART	283	11 (4)						



ATLAS	CAB LA + RPV LA Q4W	308	25 (8)	1,09 (0,61; 1,97)	-	0,764	OR=1,42 (0,90; 2,24) fixed effects model Cochran Q=1,77(df=1) p=0,183 I ² (inconsistency)=43,53%
	CART	308	23 (7)				
48 tyg.	CAB LA + RPV LA Q4W	283	22 (8)	2,08 (0,99; 4,38)	-	0,053	Cochran Q=0,85(df=1) p=0,357 I ² (inconsistency)=0,00%
	CART	283	11 (4)				
FLAIR	CAB LA + RPV LA Q4W	283	29 (10)	1,91 (1,01; 3,59)	22 (11; 1016)	0,046	-
CART	283	16 (6)					
ATLAS*	CAB LA + RPV LA Q4W	308	14 (5)	2,89 (1,03; 8,11)	35 (17; 777)	0,044	OR=2,62 (1,20; 5,71) fixed effects model Cochran Q=0,08(df=1) p=0,774 I ² (inconsistency)=0,00%
CART	308	5 (2)					
48 tyg.	CAB LA + RPV LA Q4W	283	9 (3)	2,29 (0,70; 7,53)	-	0,172	
CART	283	4 (1)					
FLAIR	CAB LA + RPV LA Q4W	283	12 (4)	3,09 (0,98; 9,69)	-	0,053	-
CART	283	4 (1)					
ATLAS	CAB LA + RPV LA Q4W	308	13 (4)	0,93 (0,43; 2,00)	-	0,844	OR=1,20 (0,71; 2,05) fixed effects model Cochran Q=0,85(df=1) p=0,357 I ² (inconsistency)=0,00%
CART	308	14 (5)					
48 tyg.	CAB LA + RPV LA Q4W	283	18 (6)	1,53 (0,72; 3,25)	-	0,263	
CART	283	12 (4)					

Ciężkie AEs ogółem, z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia	FLAIR	96 tyg.	CAB LA + RPV LA Q4W	283	24 (8)	1,10 (0,60; 2,01)	-	0,758	-
			cART	283	22 (8)				
AEs prowadzące do zgonu	ATLAS		CAB LA + RPV LA Q4W	308	0	0,33 (0,01; 8,19)	-	0,500	-
		48 tyg.	cART	308	1 (<1)&				
			CAB LA + RPV LA Q4W	283	0				
			cART	283	0				
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia ogółem	FLAIR	96 tyg.	CAB LA + RPV LA Q4W	283	0	-	-	-	-
			cART	283	0				
Ból w miejscu wstrzyknięcia ogółem	ATLAS	48 tyg.	CAB LA + RPV LA Q4W	308	250 (81)	-	-	-	-
			cART	308	nd				
Ból w miejscu wstrzyknięcia ogółem	FLAIR	48 tyg.	CAB LA + RPV LA Q4W	283	227 (80)	-	-	-	-
			cART	283	nd				
Ból w miejscu wstrzyknięcia ≥3 stopnia	ATLAS	48 tyg.	CAB LA + RPV LA Q4W	308	10 (3)	-	-	-	-
			cART	308	nd				



	FLAIR	CAB LA + RPV LA Q4W	283	11 (4)	-	-	-	-	-	-
		cART	283	nd						
Ból w miejscu wstrzyknięcia prowadzący do przerwania leczenia	ATLAS	CAB LA + RPV LA Q4W	308	4 (1)	-	-	-	-	-	-
		cART	308	nd						
Guzek w miejscu wstrzyknięcia	ATLAS	CAB LA + RPV LA Q4W	308	37 (12)	-	-	-	-	-	-
		cART	308	nd						
Stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia	ATLAS	CAB LA + RPV LA Q4W	308	30 (10)	-	-	-	-	-	-
		cART	308	nd						
Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia	ATLAS	CAB LA + RPV LA Q4W	308	23 (7)	-	-	-	-	-	-
		cART	308	nd						
Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące u ≥5% chorych w którejkolwiek z grup (wyluczając reakcje w miejscu wstrzyknięcia)										
Zapalenie nosogardzieli	ATLAS	CAB LA + RPV LA Q4W	308	52 (17)	1,29 (0,83; 2,00)	-	0,263	OR=1,25 (0,92; 1,69) <i>fixed effects model</i>	Cochran Q=0,04(df=1) p=0,840	I ² (inconsistency)=0,00%
		cART	308	42 (14)						
		CAB LA + RPV LA Q4W	283	56 (20)	1,21 (0,79; 1,85)	-	0,386			
		cART	283	48 (17)						
	FLAIR	CAB LA + RPV LA Q4W	283	78 (28)	1,33 (0,91; 1,95)	-	0,145			
		cART	283	63 (22)						

Infekcja górnych dróg oddechowych	ATLAS	48 tyg.	CAB LA + RPV LA Q4W	308	32 (10)	1,31 (0,76; 2,27)	-	0,332	OR=1,36 (0,94; 1,99) fixed effects model Cochran Q=0,04(df=1) p=0,849 I ² (inconsistency)=0,00%
			cART	308	25 (8)				
FLAIR			CAB LA + RPV LA Q4W	283	38 (13)	1,41 (0,84; 2,37)	-	0,192	
			cART	283	28 (10)				
96 tyg.			CAB LA + RPV LA Q4W	283	47 (17)	1,18 (0,75; 1,85)	-	0,487	
			cART	283	41 (14)				
Ból głowy	ATLAS	48 tyg.	CAB LA + RPV LA Q4W	308	34 (11)	2,12 (1,16; 3,89)	19 (10; 87)	0,015	OR=2,05 (1,36; 3,09) fixed effects model Cochran Q=0,02(df=1) p=0,881 I ² (inconsistency)=0,00%
			cART	308	17 (6)				
FLAIR			CAB LA + RPV LA Q4W	283	39 (14)	1,99 (1,14; 3,49)	16 (9; 79)	0,015	
			cART	283	21 (7)				
96 tyg.			CAB LA + RPV LA Q4W	283	50 (18)	1,63 (1,01; 2,61)	17 (9; 626)	0,045	
			cART	283	33 (12)				
Biegunka	ATLAS	48 tyg.	CAB LA + RPV LA Q4W	308	22 (7)	1,50 (0,76; 2,95)	-	0,238	OR=1,39 (0,91; 2,13) fixed effects model Cochran Q=0,09(df=1) p=0,765 I ² (inconsistency)=0,00%
			cART	308	15 (5)				
FLAIR			CAB LA + RPV LA Q4W	283	32 (11)	1,32 (0,76; 2,28)	-	0,329	
			cART	283	25 (9)				

	96 tyg.	CAB LA + RPV	283	43 (15)	1,16	-	0,549	-	Cochran Q=0,17(df=1) p=0,681 I ² (inconsistency)=0,00%
		LA Q4W			(0,72; 1,85)				
	48 tyg.	cART	283	38 (13)					OR=1,94 (1,15; 3,26) fixed effects model
Ból pleców	ATLAS	CAB LA + RPV	308	21 (7)	2,18	28	0,047		Cochran Q=0,17(df=1) p=0,681 I ² (inconsistency)=0,00%
		LA Q4W			(1,01; 4,71)	(14; 1421)			
	48 tyg.	cART	308	10 (3)					OR=1,94 (1,15; 3,26) fixed effects model
FLAIR	96 tyg.	CAB LA + RPV	283	22 (8)	1,75	-	0,120		Cochran Q=0,17(df=1) p=0,681 I ² (inconsistency)=0,00%
		LA Q4W			(0,86; 3,55)				
	96 tyg.	cART	283	13 (5)					OR=1,94 (1,15; 3,26) fixed effects model
Choroba grypopodobna	ATLAS	CAB LA + RPV	283	34 (12)	2,01	18	0,022		Cochran Q=0,17(df=1) p=0,681 I ² (inconsistency)=0,00%
		LA Q4W			(1,11; 3,65)	(10; 115)			
	48 tyg.	cART	283	18 (6)					OR=1,94 (1,15; 3,26) fixed effects model
Grypa	FLAIR	CAB LA + RPV	283	25 (9)	1,27	-	0,438		Cochran Q=0,17(df=1) p=0,681 I ² (inconsistency)=0,00%
		LA Q4W			(0,69; 2,35)				
	48 tyg.	cART	283	20 (7)					OR=1,94 (1,15; 3,26) fixed effects model
Kaszel	ATLAS	CAB LA + RPV	283	37 (13)	1,32	-	0,296		Cochran Q=0,17(df=1) p=0,681 I ² (inconsistency)=0,00%
		LA Q4W			(0,79; 2,21)				
	48 tyg.	cART	283	29 (10)					OR=1,94 (1,15; 3,26) fixed effects model
Kaszel	ATLAS	CAB LA + RPV	308	16 (5)	1,15	-	0,708		Cochran Q=0,17(df=1) p=0,681 I ² (inconsistency)=0,00%
		LA Q4W			(0,55; 2,40)				
	48 tyg.	cART	308	14 (5)					OR=1,94 (1,15; 3,26) fixed effects model



Gorączka	ATLAS	48 tyg.	CAB LA + RPV LA Q4W	308	21 (7)	2,43 (1,10; 5,40)	26 (14; 217)	0,029	OR=3,48 (1,85; 6,55) <i>fixed effects model</i>	Cochran Q=1,69(df=1) p=0,194 I ² (inconsistency)=40,71%
			cART	308	9 (3)					
Gorączka	FLAIR	96 tyg.	CAB LA + RPV LA Q4W	283	22 (8)	5,88 (2,00; 17,29)	16 (10; 34)	0,001		
			cART	283	4 (1)					
Zmęczenie	ATLAS	48 tyg.	CAB LA + RPV LA Q4W	308	22 (7)	3,87 (1,55; 9,69)	20 (12; 52)	0,004		
			cART	308	6 (2)					
Wirusowe zakażenie dróg oddechowych	ATLAS	48 tyg.	CAB LA + RPV LA Q4W	308	11 (4)	0,63 (0,29; 1,38)	-	0,249		
			cART	308	17 (6)					
Niedobór witaminy D	FLAIR	48 tyg.	CAB LA + RPV LA Q4W	283	23 (8)	1,84 (0,91; 3,70)	-	0,089		
			cART	283	13 (5)					
Hemoroidy	FLAIR	48 tyg.	CAB LA + RPV LA Q4W	283	16 (6)	5,59 (1,61; 19,41)	22 (13; 61)	0,007		
			cART	283	3 (1)					
Nudności	FLAIR	48 tyg.	CAB LA + RPV LA Q4W	283	16 (6)	1,48 (0,68; 3,25)	-	0,327		
			cART	283	11 (4)					



Zawroty głowy	FLAIR	48 tyg.	CAB LA + RPV LA Q4W	283	15 (5)	5,22 (1,50; 18,25)	24 (14; 74)	0,010	-
			cART	283	3 (1)				
Nieżyt żołądka i jelit	FLAIR	48 tyg.	CAB LA + RPV LA Q4W	283	15 (5)	1,38 (0,62; 3,07)	-	0,424	-
			cART	283	11 (4)				
Zapalenie gardła	FLAIR	48 tyg.	CAB LA + RPV LA Q4W	283	15 (5)	1,70 (0,73; 3,96)	-	0,215	-
			cART	283	9 (3)				
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem#									
Zdarzenia niepożądane ogółem	ATLAS		CAB LA + RPV LA Q4W	308	255 (83)	180,42 (84,21; 386,55)	2 (2; 2)	<0,001	OR=88,10 (22,59; 343,60) <i>random effects model</i>
		48 tyg.	cART	308	8 (3)				Cochran Q=8,94(df=1) p=0,003 I ² (inconsistency)=88,81%
Zdarzenia niepożądane ogółem, z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia	FLAIR	48 tyg.	CAB LA + RPV LA Q4W	283	236 (83)	45,73 (27,73; 75,42)	2 (2; 2)	<0,001	
			cART	283	28 (10)				
	ATLAS		CAB LA + RPV LA Q4W	308	88 (29)	15,00 (7,13; 31,58)	4 (4; 5)	<0,001	OR=7,07 (1,67; 29,99) <i>random effects model</i>
		48 tyg.	cART	308	8 (3)				Cochran Q=10,82(df=1) p=0,001 I ² (inconsistency)=90,75%
	FLAIR ^{***}		CAB LA + RPV LA Q4W	283	79 (28)	3,53 (2,21; 5,64)	6 (5; 9)	<0,001	
			cART	283	28 (10)				
	FLAIR	96 tyg.	CAB LA + RPV LA Q4W	283	95 (34)	3,83 (2,47; 5,94)	5 (4; 7)	<0,001	-
			cART	283	33 (12)				

AEs w stopniu nasilenia ≥ 3	ATLAS	CAB LA + RPV LA Q4W	308	14 (5)	14,62 (1,91; 111,88)	24 (14; 54)	0,010	OR=19,89 (3,84; 103,13) fixed effects model	Cochran Q=0,18(df=1) p=0,675 I^2 (inconsistency)=0,00%
	FLAIR	CART	308	1 (<1)			0,018		
AEs w stopniu nasilenia ≥ 3 , z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia	ATLAS	CAB LA + RPV LA Q4W	283	14 (5)	30,51 (1,81; 513,94)	21 (13; 40)	0,213	OR=5,73 (1,01; 32,64) fixed effects model	Cochran Q=0,19(df=1) p=0,659 I^2 (inconsistency)=0,00%
	FLAIR***	CART	283	0			0,139		
AEs prowadzące do przerwania leczenia	ATLAS	CAB LA + RPV LA Q4W	283	4 (1)	4,04 (0,45; 36,35)	-	0,139		
	FLAIR	CART	283	0			0,027		
Ciężkie AEs ogółem	ATLAS	CAB LA + RPV LA Q4W	308	10 (3)	10,30 (1,31; 80,98)	35 (18; 122)	0,500		
	FLAIR	CART	308	1 (<1)##			0,500		
Ciężkie AEs ogółem, z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia	ATLAS	CAB LA + RPV LA Q4W	283	1 (<1)	3,01 (0,12; 74,22)	-	0,500		
	FLAIR	CART	283	0			0,500		

AEs prowadzące do zgonu	ATLAS	48 tyg.	CAB LA + RPV LA Q4W	308	0	-	-	-	-
			cART	308	0				
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia ogółem	ATLAS	48 tyg.	CAB LA + RPV LA Q4W	308	198 (64)	-	-	-	-
			cART	308	nd				
Ból w miejscu wstrzyknięcia ogółem	ATLAS	48 tyg.	CAB LA + RPV LA Q4W	308	186 (60)	-	-	-	-
			cART	308	nd				
Ból w miejscu wstrzyknięcia 3 stopnia	ATLAS	48 tyg.	CAB LA + RPV LA Q4W	308	8 (3)	-	-	-	-
			cART	308	nd				
Ból w miejscu wstrzyknięcia prowadzący do przerwania leczenia	ATLAS	48 tyg.	CAB LA + RPV LA Q4W	308	4 (1)	-	-	-	-
			cART	308	nd				
Guzeł w miejscu wstrzyknięcia	ATLAS	48 tyg.	CAB LA + RPV LA Q4W	308	22 (7)	-	-	-	-
			cART	308	nd				
Stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia	ATLAS	48 tyg.	CAB LA + RPV LA Q4W	308	20 (6)	-	-	-	-
			cART	308	nd				
Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia	ATLAS	48 tyg.	CAB LA + RPV LA Q4W	308	19 (6)	-	-	-	-
			cART	308	nd				

Zapalenie nosogardzieli	ATLAS	48 tyg.	CAB LA + RPV	308	0	0,33	-	0,500	-
			LA Q4W			(0,01; 8,19)			
			cART	308	1 (<1)				
Ból głowy	ATLAS	48 tyg.	CAB LA + RPV	308	11 (4)	23,85	28	0,028	-
			LA Q4W			(1,40; 406,57)	(16; 64)		
			cART	308	0				
FLAIR	96 tyg.	283	CAB LA + RPV	283	15 (5)	3,90	26	0,017	-
			LA Q4W			(1,28; 11,91)	(14; 112)		
			cART	283	4 (1)				
Biegunka	ATLAS	48 tyg.	CAB LA + RPV	308	2 (1)	5,03	-	0,298	-
			LA Q4W			(0,24; 105,26)			
			cART	308	0				
Ból pleców	ATLAS	48 tyg.	CAB LA + RPV	308	2 (1)	5,03	-	0,298	-
			LA Q4W			(0,24; 105,26)			
			cART	308	0				
Choroba grypopodobna	ATLAS	48 tyg.	CAB LA + RPV	308	5 (2)	11,18	-	0,103	-
			LA Q4W			(0,62; 203,10)			
			cART	308	0				
Gorączka	ATLAS	48 tyg.	CAB LA + RPV	308	11 (4)	23,85	28	0,028	-
			LA Q4W			(1,40; 406,57)	(16; 64)		
			cART	308	0				
FLAIR	96 tyg.	283	CAB LA + RPV	283	17 (6)	37,23	17	0,012	-
			LA Q4W			(2,23; 622,24)	(11; 30)		
			cART	283	0				

Zmęczenie	ATLAS	48 tyg.	CAB LA + RPV	308	11 (4)	23,85	28 (16; 64)	0,028	-
			LA Q4W			(1,40; 406,57)			
			cART	308	0				
Astenia	FLAIR	96 tyg.	CAB LA + RPV	283	8 (3)	3,90	26 (14; 112)	0,017	-
			LA Q4W			(1,28; 11,91)			
			cART	283	0				
Wzrost temperatury ciała	FLAIR	96 tyg.	CAB LA + RPV	283	8 (3)	3,90	26 (14; 112)	0,017	-
			LA Q4W			(1,28; 11,91)			
			cART	283	0				
Utrata pacjentów z badania									
Ogółem	ATLAS	48 tyg.	CAB LA + RPV	308	26 (8,4)*	1,49	-	0,213	Cochran Q=0,34(df=1) p=0,561 I ² (inconsistency)=0,00%
			LA Q4W			(0,80; 2,77)			
			cART	308	18 (5,8)*				
		Ogółem	CAB LA + RPV	283	25 (8,8)*	1,15	-	0,648	fixed effects model
			LA Q4W			(0,63; 2,09)			
			cART	283	22 (7,8)*				
FLAIR	Faza lead-in	Faza LA	CAB LA + RPV	283	5 (1,8)*	-	-	-	-
			LA Q4W						
			CAB LA + RPV	278	20 (1,8)*	-	-	-	-
			LA Q4W						
Z powodu AEs	ATLAS	48 tyg.	CAB LA + RPV	308	13 (4,2)*	2,67	-	0,065	Cochran Q=0,04(df=1) p=0,849 I ² (inconsistency)=0,00%
			LA Q4W			(0,94; 7,58)			
			cART	308	5 (1,6)*				
		Ogółem	CAB LA + RPV	283	9 (3,2)*	2,29	-	0,172	fixed effects model
			LA Q4W			(0,70; 7,53)			

	cART	283	4 (1,4)*				
Faza lead-in	CAB LA + RPV LA Q4W	283	2 (0,7)*	-	-	-	-
Faza LA	CAB LA + RPV LA Q4W	278	7 (2,5)*	-	-	-	-
ATLAS	CAB LA + RPV LA Q4W	308	3 (1)	0,75 (0,17; 3,37)	-	0,705	OR=1,14 (0,41; 3,18)
	cART	308	4 (1,3)				Cochran Q=0,58(df=1) p=0,447
	Ogółem	283	5 (1,8)*	1,68 (0,40; 7,09)	-	0,481	fixed effects model I ² (inconsistency)=0,00%
FLAIR	CAB LA + RPV LA Q4W	283	1 (0,4)*	-	-	-	-
	CAB LA + RPV LA Q4W	278	4 (1,4)*	-	-	-	-
	Faza LA	283	4 (1,4)*				

*W badaniu ATLAS do najczęstszych AEs prowadzących do przerwania leczenia w grupie CAB LA + RPV LA Q4W należały: ból w miejscu iniekcji (n=4 pacjentów), wirusowe zapalenie wątroby (n=3 pacjentów) oraz ból głowy (n=2 pacjentów). Pozostałe AEs prowadzące do przerwania leczenia w obu grupach terapeutycznych były odnotowane u pojedynczych pacjentów; [^]W badaniu FLAIR do najczęstszych AEs prowadzących do przerwania leczenia w grupie CAB LA + RPV LA Q4W należały: ostre zapalenie wątroby typu B (n=2 pacjentów), zapalenie wątroby typu A (n=2 pacjentów), ból w miejscu iniekcji (n=2 pacjentów), 1 z pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu B posiadał niewystarczające miano przeciwciał po szczepieniu. Pozostałe AEs prowadzące do przerwania leczenia były odnotowane u pojedynczych pacjentów; **Obliczono na podstawie dostępnych danych; [^]W badaniu FLAIR najczęściej występującym ciężkim AEs w grupie CAB LA + RPV LA było wirusowe zapalenie wątroby typu A, które wystąpiło u 3 pacjentów, 2 pacjentów przerwało z tego powodu leczenie. Wszystkie pozostałe ciężkie AEs były odnotowane u pojedynczych pacjentów; [&]W badaniu ATLAS u pacjenta zgon nastąpił z powodu przedawkowania metamfetaminy; [₩]W badaniu ATLAS nie odnotowano wystąpienia bólu >3 stopnia nasilenia; [#]W badaniu ATLAS związek zdarzenia niepożądanego z badaniem lekiem został określony przez badacza zgłaszającego zdarzenie. W niektórych przypadkach reakcje w miejscu wstrzyknięcia mogły zostać uznane za spowodowane przez wstrzyknięcie, w odróżnieniu od leku podawanego w postaci zastrzyku i raportowane jako niezwiązane z badanym lekiem; ^{^^}Poza reakcjami w miejscu wstrzyknięcia, najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi, które zostały określone przez badaczy jako możliwe lub prawdopodobnie związane z leczeniem CAB LA + RPV LA Q4W, były: bóle głowy (n=14 pacjentów), gorączka (n=13 pacjentów), podwyższona temperatura ciała (n=8 pacjentów), astenia (n=7 pacjentów) oraz złe samopoczucie (n=5 pacjentów). Najczęstszymi AEs mającymi związek z zastosowanym leczeniem w grupie cART były nudności (n=6 pacjentów) oraz zmęczenie (n=5 pacjentów); ^{***}W grupie chorych otrzymujących CAB LA + RPV LA Q4W u 3 pacjentów wystąpiły: nocne poty, zapalenie stawu i kolana nowego prawego kolana i niska jakość snu o 3 stopniu nasilenia; u 1 pacjenta odnotowano wystąpienie podwyższonego poziomu lipazy o 4 stopniu nasilenia; ^{##}Mysli samobójcze.

Na podstawie przeprowadzonej analizy dla 48 tygodni wykazano, iż statystycznie istotne różnice pomiędzy porównywanymi grupami (CAB LA + RPV LA Q4W vs. cART) na niekorzyść ocenianej interwencji wystąpiły w przypadku następujących punktów z zakresu oceny profilu bezpieczeństwa:

- a) Zdarzenia niepożądane ogółem [OR=6,11 (95% CI: 4,05; 9,21)] oraz zdarzenia niepożądane ogółem, z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia [OR=2,07 (95% CI: 1,53; 2,79)];
- b) Zdarzenia niepożądane w stopniu nasilenia ≥ 3 [OR=2,06 (95% CI: 1,34; 3,17)];
- c) Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerywania leczenia [OR=2,62 (95% CI: 1,20; 5,71)];
- d) Poszczególne zdarzenia niepożądane: ból głowy [OR=2,05 (95% CI: 1,36; 3,09)], ból pleców [OR=1,94 (95% CI: 1,15; 3,26)], gorączka [OR=3,48 (95% CI: 1,85; 6,55)], zmęczenie [OR=3,87 (95% CI: 1,55; 9,69)], hemoroidy [OR=5,59 (95% CI: 1,61; 19,41)], zawroty głowy [OR=5,22 (95% CI: 1,50; 18,25)];
- e) Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem: zdarzenia niepożądane ogółem [OR=88,10 (95% CI: 22,59; 343,60)], zdarzenia niepożądane ogółem, z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia [OR=7,07 (95% CI: 1,67; 29,99)], zdarzenia niepożądane w stopniu nasilenia ≥ 3 [OR=19,89 (95% CI: 3,84; 103,13)], AEs w stopniu nasilenia ≥ 3 , z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia [OR=5,73 (95% CI: 1,01; 32,64)], AEs prowadzące do przerywania leczenia [OR=10,30 (95% CI: 1,31; 80,98)], ból głowy [OR=23,85 (95% CI: 1,40; 406,57)], gorączka [OR= 23,85 (95% CI: 1,40; 406,57)], zmęczenie [OR=23,85 (95% CI: 1,40; 406,57)].

Brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami (CAB LA + RPV LA Q4W vs. cART) w 48 tygodniu leczenia na podstawie przeprowadzonych metaanaliz lub wyników pojedynczych badań we wnioskowanej populacji pacjentów odnotowano w przypadku następujących punktów końcowych: zdarzenia niepożądane w stopniu nasilenia ≥ 3 , z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia, ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu, poszczególne zdarzenia niepożądane (zapalenie nosogardzieli, infekcje górnych dróg oddechowych, biegunka, choroba grypopodobna, grypa, kaszel, wirusowe zakażenie dróg oddechowych, niedobór witaminy D, nudności, nieżyt żołądka i jelit, zapalenie gardła), zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (zdarzenia niepożądane prowadzące do przerywania leczenia, ciężkie zdarzenia niepożądane, zapalenie nosogardzieli, biegunka, ból pleców, choroba grypopodobna), utrata pacjentów z badania (ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych, z powodu braku skuteczności leczenia).

Nie stwierdzono heterogeniczności wyników dla większości punktów końcowych, za wyjątkiem: zdarzeń niepożądanych ogółem związanych z leczeniem oraz zdarzeń niepożądanych ogółem, z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia, związanych z leczeniem (nie zidentyfikowano jednak przyczyn zaistniałej heterogeniczności).

W przypadku badania *FLAIR* na podstawie wykonanych obliczeń statystycznych dla 96 tygodni leczenia wykazano, iż statystycznie istotne różnice pomiędzy porównywanymi grupami (CAB LA + RPV LA Q4W vs. cART) na niekorzyść ocenianej interwencji wystąpiły w przypadku następujących punktów z zakresu oceny profilu bezpieczeństwa: AEs ogółem, z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia, bóle głowy, bóle pleców, gorączka, AEs ogółem związane z leczeniem (z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia), gorączka związana z leczeniem, ból głowy związany z leczeniem, astenia związana z leczeniem, wzrost temperatury ciała związany z leczeniem oraz AEs ≥ 3 stopnia, wyłączając reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

W badaniu *ATLAS* u 5 pacjentów z grupy otrzymującej CAB LA + RPV LA Q4W oraz u 1 chorego leczonego cART nastąpiło zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALAT) do co najmniej 3-krotności górnej granicy normalnego zakresu. 5 spośród tych zdarzeń spełniło określone protokołem badania kryteria zaprzestania leczenia z powodów związanych z wątrobą. U pacjentów, u których odnotowano te zdarzenia u 3 osób zdiagnozowano wirusowe zapalenie wątroby typu A, u 1 pacjenta zdiagnozowano wirusowe zapalenie wątroby typu B oraz u 1 pacjenta – wirusowe zapalenie wątroby typu C. U wszystkich tych pacjentów zaprzestano leczenia, natępnie leczenie zostało wznowione u 1 pacjenta z grupy otrzymującej cART.

Natomiast w próbie klinicznej *FLAIR* podczas trwania fazy *maintenance*, zdarzenia, które spełniły określone kryteria zaprzestania leczenia z powodów związanych z zaburzeniami pracy wątroby wystąpiły u 7 pacjentów (2%) przyjmujących CAB LA + RPV LA Q4W oraz u 2 pacjentów (1%) otrzymujących cART. U pacjentów, u których wystąpiły te zdarzenia odnotowano 8 przypadków ostrego wirusowego zapalenia wątroby oraz 1 przypadek toksyczności.

Podsumowując, leczenie CAB LA + RPV LA w schemacie dawkowania co 4 tygodnie u dorosłych pacjentów zakażonych HIV-1, u których występuje supresja wirusologiczna (RNA HIV-1 <50 kopii/ml), bez rozpoznanej obecnie lub uprzednio oporności na leki z grupy nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NNRTI) lub inhibitorów integrazy (INI) i bez niepowodzenia wirusologicznego w wywiadzie związanego z zastosowaniem tych leków, cechuje się podobnym profilem bezpieczeństwa w porównaniu z standardową terapią antyretrowirusową (cART).

W posterze konferencyjnym *Orkin 2020* [15] odnoszącym się do 96 tygodni badania *FLAIR* autorzy przedstawili również dane dotyczące częstości występowania poszczególnych reakcji w miejscu wstrzyknięcia (ang. *injection site reactions*, ISRs). Dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 10. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ISRs) [FLAIR]

Punkt końcowy	CAB LA+RPV LA Q4W [^]	
N	283	
Liczba wstrzyknięć	12552	
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (n*/%)	Ogółem	3100 (24,7)
	I stopnia - łagodne	2730 (21,7)
	II stopnia - umiarkowane	352 (2,8)
	III stopnia - poważne	18 (<1)
Najczęściej występujące reakcje w miejscu wstrzyknięcia (n*/%)	Ból	2613 (20,8)
	Guzek	132 (1,1)
	Stwardnienie	119 (<1)
	Uczucie ciepła	59 (<1)
	Świąd	56 (<1)
	Obrzęk	45 (<1)
Czas trwania reakcji w miejscu wstrzyknięcia, dni (mediana)	3	
Pacjenci, którzy przerwali leczenie z powodów związanych ze wstrzyknięciami, n (%)	6 (2,1)	

*Liczba zdarzeń

Większość reakcji w miejscu wstrzyknięcia (3082/3100, 99%) była 1 lub 2 stopnia nasilenia (99%), większość ustąpiła ≤7 dni (mediana czasu trwania: 3 dni).

6. PORÓWNANIE POŚREDNIE: CAB LA+RPV LA VS CART

W procesie systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono badań typu *head-to-head* bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję (terapia długo działająca kabotegrawir LA + ryłpiwiryna LA [iniekcje domięśniowe], stosowana co 8 tygodni) z wybranym w ramach analizy problemu decyzyjnego komparatorem (złożoną terapię antyretrowirusową [cART]).

Zdecydowano zatem o próbie przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólną grupę referencyjną – tj. przez terapię długo działającą kabotegrawir LA + ryłpiwiryna LA [iniekcje domięśniowe], stosowaną co 4 tygodnie.

Porównanie pośrednie CAB LA+RPV LA Q8W vs. cART zostanie przeprowadzone w oparciu o wyniki 3 randomizowanych badań klinicznych, które umożliwiły wykonanie takiego porównania, w tym 1 badanie dotyczące wnioskowanej interwencji (CAB LA+RPV LA Q8W): *ATLAS-2M* oraz 2 badania dotyczące złożonej terapii antyretrowirusowej: *ATLAS* oraz *FLAIR*. Należy podkreślić, iż w przypadku badania *ATLAS-2M* w porównaniu pośrednim uwzględniono wyłącznie pacjentów bez wcześniejszej ekspozycji na CAB + RPV.

Zgodnie z wytycznymi HTA każde porównanie pośrednie powinno być poprzedzone oceną homogenności badań dla interwencji ocenianej i komparatora, którą przedstawiono w Rozdziale 6.1, Rozdziale 6.2 oraz Rozdziale 6.3.

6.1. Metodologia badań włączonych do porównania pośredniego

Szczegółowe charakterystyki randomizowanych badań klinicznych włączonych do porównania pośredniego znajdują się w Załączniku niniejszej analizy (Rozdział 14.3).

W poniższej tabeli zestawiono najważniejsze informacje dotyczące charakterystyki randomizowanych badań klinicznych włączonych do porównania pośredniego.

Tabela 11. Metodologia badań włączonych do analizy pośredniej (ocena heterogeniczności metodologicznej)

Badanie	Randomizowane badanie kliniczne	Zasłepienie (double-blind)	Rodzaj badania	Liczebność populacji	Czas trwania leczenia (tyg.)	Testowana hipoteza	Analiza ITT	Ocena wg narzędzia Cochrane Collaboration	Liczba ośrodków/sponsor
Badania dotyczące porównania: CAB LA + RPV LA Q8W vs. CAB LA + RPV LA Q4W									
ATLAS-2M				Populacja ogółem CAB LA + RPV LA Q8W: 522					
				CAB LA + RPV LA Q4W: 523					
	TAK, faza III	NIE (open-label)	równoległe	Populacja bez wcześniejszej ekspozycji na CAB + RPV [^] CAB LA + RPV LA Q8W: 327	Faza mainten ance: do 100 tyg.	Non- inferiority	Skuteczność: zachowana* Bezpieczeństwo: zachowana	Średnie ryzyko błędu (umiarkowana wiarygodność)**	119/Viiv Healthcare. GlaxoSmithKline wspierał Viiv Healthcare w przeprowadzeniu badania
				CAB LA + RPV LA Q4W: 327					
Badania dotyczące porównania: CAB LA + RPV LA Q4W vs. cART									
ATLAS	TAK, faza III	NIE (open-label)	równoległe	CAB LA + RPV LA Q4W: 308 cART: 308	Faza mainten ance: 52 tyg.	Non- inferiority	Skuteczność: zachowana [^] Bezpieczeństwo: zachowana	Średnie ryzyko błędu (umiarkowana wiarygodność)**	115/Viiv Healthcare oraz Janssen
FLAIR	TAK, faza III	NIE	równoległe	CAB LA + RPV LA Q4W: 283 cART: 283	Faza mainten ance: do 100 tyg.	Non- inferiority	Skuteczność: zachowana [^] Bezpieczeństwo: zachowana	Średnie ryzyko błędu (umiarkowana wiarygodność)**	108/Viiv Healthcare oraz Janssen



A CERTARA COMPANY

* Z wyjątkiem punktu końcowego: ocena satysfakcji z leczenia (HIVTSOs). Analiza punktów końcowych: HIV-1 RNA ≥ 50 kopii/ml oraz supresja wirusologiczna HIV-1 RNA <50 kopii/ml została przeprowadzona w populacji ITT (ang. *intention-to-treat*) oraz PP (ang. *per-protocol*). Analizę pozostałych punktów końcowych przeprowadzono dla populacji ITT; [^]W badaniach ATLAS i FLAIR wyniki przedstawiono również dla populacji PP (per *protocol*) dla punktów końcowych: HIV-1 RNA <50 kopii/ml oraz HIV-1 RNA ≥ 50 kopii/ml; ^{**}Wybór otwartego projektu badania ma zatem uzasadnienie metodologiczne i jest adekwatny w stosunku do celów omawianego eksperymentu. Przeprowadzenie podwójnego zaślepienia byłoby bardzo utrudnione, biorąc pod uwagę logistyczne wyzwania związane z zaślepieniem każdego schematu; [^]Populacja uwzględniona w ramach porównania pośredniego

Zakwalifikowane prace (*ATLAS-2M* po stronie CAB LA +RPV LA Q8W, *ATLAS* oraz *FLAIR* po stronie cART) były randomizowanymi badaniami klinicznymi (podtyp IIA według klasyfikacji AOTMiT), prowadzonymi w schemacie grup równoległych. Wszystkie badania były prowadzone bez zaślepienia (badania typu *open-label*).

Jakość badań oceniano pod kątem wystąpienia ryzyka błędu systematycznego według wytycznych *Cochrane* (ocena „*risk of bias*”). We wszystkich włączonych badaniach: *ATLAS-2M*, *ATLAS* oraz *FLAIR* potencjalne czynniki ryzyka błędu systematycznego wynikające ze sposobu przeprowadzenia procesu randomizacji czy prezentacji wyników uznano za średnie, co świadczy o umiarkowanej jakości niniejszych prób klinicznych. Na umiarkowaną wiarygodność niniejszych prób klinicznych wpłynął brak zaślepienia, jednakże należy mieć na uwadze, iż wybór otwartego projektu badania niniejszych prób klinicznych ma uzasadnienie metodologiczne i jest adekwatny w stosunku do celów omawianych eksperymentów. Przeprowadzenie podwójnego zaślepienia byłoby bardzo utrudnione, biorąc pod uwagę logistyczne wyzwania związane z zaślepieniem każdego schematu. W analizowanych badaniach klinicznych szczegółowo przedstawiono opis sposobu randomizacji pacjentów do poszczególnych grup terapeutycznych. Ponadto, w każdym z badań przedstawiono szczegółowo informację o utracie pacjentów z badania wraz z podaniem przyczyn utraty pacjentów.

Badanie dla CAB LA +RPV LA Q8W (*ATLAS-2M*) oraz badania dla cART (*ATLAS*, *FLAIR*) zostały zaprojektowane w metodyce typu *non-inferiority*. Liczebności populacji we włączonych badaniach były wysokie, przekraczające 200 pacjentów w jednej z analizowanych grup. Okres leczenia w poszczególnych badaniach wynosił od 52 do 100 tygodni.

Regułę ITT w analizie skuteczności oraz bezpieczeństwa zachowano w przypadku wszystkich prób klinicznych (z wyjątkiem punktu końcowego: ocena satysfakcji z leczenia [HIVTSQs] w badaniu *ATLAS-2M*).

6.2. Opis populacji badań włączonych do porównania pośredniego

Szczegółowe charakterystyki wyjściowe pacjentów oraz kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach *ATLAS* oraz *FLAIR* zakwalifikowanych do porównania pośredniego znajdują się w Załączniku niniejszej analizy (Rozdział 14.3).

W przypadku badania *ATLAS-2M* włączonego po stronie ocenianej interwencji, populację uwzględnioną w ramach porównania pośredniego stanowi populacja pacjentów bez wcześniejszej ekspozycji na CAB + RPV. Dane dotyczące populacji pacjentów bez wcześniejszej ekspozycji na CAB + RPV zostały zaprezentowane w badaniu *Chounta 2020*, dostępnego w postaci pełnotekstowej publikacji [19] oraz posteru konferencyjnego [20].

W poniższej tabeli zestawiono najważniejsze informacje dotyczące charakterystyki wyjściowej pacjentów w randomizowanych badaniach klinicznych włączonych do porównania pośredniego.

Cecha	ATLAS-2M		ATLAS	FLAIR
	CAB LA + RPV LA Q8W vs. CAB LA + RPV LA Q4W	CAB LA + RPV LA Q8W vs. CAB LA + RPV LA Q4W	CAB LA + RPV LA Q4W vs. cART	
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Pacjenci stosujący nieprzerwaną terapię antyretrowirusową w bieżącym schemacie przez co najmniej 6 miesięcy; ➤ 2 udokumentowane pomiary wirerii HIV-1 RNA; Poziom HIV-1 RNA <50 kopii/ml w każdym okresie ostatnich 2, 6 miesięcy oraz na początku badania. 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Pacjenci stosujący nieprzerwaną terapię przeciwwirusową w bieżącym schemacie (początkowy lub drugi schemat) w okresie co najmniej 6 miesięcy przed skriningiem; ➤ Jakakolwiek wcześniejsza zmiana, definiowana jako zmiana jednego lub wielu leków jednocześnie, musiała nastąpić ze względu na tolerancję/bezpieczeństwo, dostęp do leków, lub wygodę/uproszczenie i nie mogła nastąpić z powodu niepowodzenia leczenia; ➤ Poziom HIV-1 RNA w osoczu <50 kopii/ml podczas skriningu oraz poziom HIV-1 RNA w osoczu <50 kopii/ml w co najmniej dwóch pomiarach w ciągu 12 miesięcy przed skriningiem. 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Pacjenci niestosujący leczenia antyretrowirusowego podczas skriningu; ➤ 20-tygodniowa faza indukcji, podczas której pacjenci otrzymywali doustną terapię antyretrowirusową przy zastosowaniu: dolutegrawiru, abakawiru oraz lamiwudyny (DTG+ABC+3TC); ➤ Poziom HIV-1 RNA w osoczu <50 kopii/ml przed randomizacją. 	
Liczebność populacji	<ul style="list-style-type: none"> ➤ CAB LA + RPV LA Q8W: 327* ➤ CAB LA + RPV LA Q4W: 327* 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ CAB LA + RPV LA Q4W: 308 ➤ cART: 308 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ CAB LA + RPV LA Q4W: 283 ➤ cART: 283 	
Wiek w latach, mediana (zakres)	<ul style="list-style-type: none"> ➤ CAB LA + RPV LA Q8W: 41 (20; 83)* ➤ CAB LA + RPV LA Q4W: 42 (19; 67)* 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ CAB LA + RPV LA Q4W: 40 (21; 74) ➤ cART: 43 (18; 82) 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ CAB LA + RPV LA Q4W: 40 (21; 74) ➤ cART: 43 (18; 82) 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ CAB LA + RPV LA Q4W: 34 (19; 68) ➤ cART: 34 (18; 68)
				<p>Dane spoolowane dla badania ATLAS oraz FLAIR[^]</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ CAB LA + RPV LA Q4W: 591 ➤ cART: 591 <p>Dane spoolowane dla badania ATLAS oraz FLAIR[^]</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ CAB LA + RPV LA Q4W: 38 (19; 74) ➤ cART: 38 (18; 82)

Cecha	ATLAS-2M		ATLAS		FLAIR	
	CAB LA + RPV LA Q8W vs. CAB LA + RPV LA Q4W	CAB LA + RPV LA Q8W vs. CAB LA + RPV LA Q4W	CAB LA + RPV LA Q4W: 209 (68)	CAB LA + RPV LA Q4W vs. cART	CAB LA + RPV LA Q4W: 220 (78)	
Mężczyźni, n (%)	➤ CAB LA + RPV LA Q8W: 254 (78)*		➤ CAB LA + RPV LA Q4W: 209 (68)	➤ CAB LA + RPV LA Q4W vs. cART	➤ CAB LA + RPV LA Q4W: 220 (78)	
	➤ CAB LA + RPV LA Q4W: 252 (77)*		➤ cART: 204 (66)	➤ cART: 219 (77)		
			Dane spoolowane dla badania ATLAS oraz FLAIR [^]			
Wskaźnik BMI w kg/m ² , średnia (SD)	➤ CAB LA + RPV LA Q8W: 26,2 (5,1)*		Dane spoolowane dla badania ATLAS oraz FLAIR [^]			
	➤ CAB LA + RPV LA Q4W: 26,2 (5,2)*		➤ CAB LA + RPV LA Q4W: 25,7 (4,8)			
			➤ cART: 25,9 (5,4)			
CD4 (komórki/mm ³), średnia (SD)	➤ CAB LA + RPV LA Q8W: 688,6 (266,0)*		Dane spoolowane dla badania ATLAS oraz FLAIR [^]			
	➤ CAB LA + RPV LA Q4W: 741,0 (288,8)*		➤ CAB LA + RPV LA Q4W: 672,7 (264,3)			
			➤ cART: 670,2 (273,2)			
CD4 <350	➤ CAB LA + RPV LA Q8W: 25 (8)*		Dane spoolowane dla badania ATLAS oraz FLAIR [^]			
	➤ CAB LA + RPV LA Q4W: 17 (5)*		➤ CAB LA + RPV LA Q4W: 42 (7)			
			➤ cART: 54 (9)			
CD4 ≥350- <500 mm ² , n (%)	➤ CAB LA + RPV LA Q8W: 60 (18)*		Dane spoolowane dla badania ATLAS oraz FLAIR [^]			
	➤ CAB LA + RPV LA Q4W: 49 (15)*		➤ CAB LA + RPV LA Q4W: 120 (20)			
			➤ cART: 117 (20)			
CD4 ≥500	➤ CAB LA + RPV LA Q8W: 242 (74)*		Dane spoolowane dla badania ATLAS oraz FLAIR [^]			
	➤ CAB LA + RPV LA Q4W: 261 (80)*		➤ CAB LA + RPV LA Q4W: 429 (73)			
			➤ cART: 420 (71)			
Klasa trzeciego	➤ CAB LA + RPV LA Q8W: 136 (42)*		Dane spoolowane dla badania ATLAS oraz FLAIR [^]			
	➤ CAB LA + RPV LA Q4W: 141 (43)*		➤ CAB LA + RPV LA Q4W: 385 (65)			
			➤ cART: 382 (65)			



Cecha	ATLAS-2M	ATLAS	FLAIR
	CAB LA + RPV LA Q8W vs. CAB LA + RPV LA Q4W	CAB LA + RPV LA Q4W vs. cART	
leku			
ART,	➤ CAB LA + RPV LA Q8W: 151 (46)*	Dane spoolowane dla badania ATLAS oraz FLAIR [^]	
NNRTI	➤ CAB LA + RPV LA Q4W: 156 (48)*	➤ CAB LA + RPV LA Q4W: 155 (26)	
basefii		➤ cART: 155 (26)	
ne, n			
(%)			
PI	➤ CAB LA + RPV LA Q8W: 40 (12)*	Dane spoolowane dla badania ATLAS oraz FLAIR [^]	
	➤ CAB LA + RPV LA Q4W: 30 (9)*	➤ CAB LA + RPV LA Q4W: 51 (9)	
		➤ cART: 54 (9)	

*Dane zaczerpnięte z publikacji Chounta 2020 dla pacjentów, bez wcześniejszej ekspozycji na CAB + RPV LA [19, 20]; [^]Dane zaczerpnięte z publikacji Chounta 2020 [19, 20]

Poniżej zamieszczono opis heterogeniczności klinicznej (o ile takowa została zidentyfikowana) prób klinicznych uwzględnionych w ramach niniejszego opracowania. W przypadku badań uwzględnionych po stronie komparatora (*ATLAS*, *FLAIR*) analizowano dane *spoolowane*.

Do wszystkich badań (*ATLAS-2M*, *ATLAS*, *FLAIR*) włączano dorosłych pacjentów (≥ 18 r.ż.) obu płci z zakażeniem ludzkim wirusem niedoboru odporności typu 1 (HIV-1) z supresją wirusologiczną HIV-1 RNA <50 kopii/ml.

Do badań *ATLAS-2M* oraz *ATLAS* włączano pacjentów stosujących nieprzerwanie terapię antyretrowirusową w bieżącym schemacie przez co najmniej 6 miesięcy (w badaniu *ATLAS* przez okres *skriningu*). Do badania *FLAIR* włączano pacjentów uprzednio nieleczonych terapią antyretrowirusową. Jednakże po włączeniu do badania pacjenci w fazie indukcji otrzymywali terapię antyretrowirusową (cART) składającą się z kombinacji dolutegrawir/abakawir/lamiwudyna (DTG/ABC/3TC).

Należy podkreślić, iż w przypadku badania *ATLAS-2M* w porównaniu pośrednim uwzględniono wyłącznie pacjentów bez wcześniejszej ekspozycji na CAB + RPV.

Mediana wieku we włączonych badaniach była podobna i wahała się w granicach 38-42 lat. Większość analizowanej populacji stanowili mężczyźni (73-78%). Średni wskaźnik BMI był zbliżony pomiędzy badaniem po stronie CAB LA + RPV LA Q8W (*ATLAS-2M*) oraz próbami po stronie cART (*ATLAS*, *FLAIR*) i wynosił 25,9-26,2 kg/m².

We włączonych badaniach u pacjentów odnotowano wyjściowo wysoką liczbę komórek CD4+. Odsetki pacjentów, z liczbą komórek CD4+ ≥ 500 komórek/mm² były nieco wyższe w populacji pacjentów w próbie klinicznej *ATLAS-2M* (74%-80%). Natomiast w badaniach *ATLAS* i *FLAIR* odsetki te wynosiły: 71%-73%. Średnie wartości liczby komórek CD4+ na jednostkę objętości krwi obwodowej były wyższe w badaniu po stronie CAB LA + RPV LA Q8W (*ATLAS-2M*) gdzie wynosiły 688,6-741,0 komórek/mm². W badaniach po stronie cART (*ATLAS*, *FLAIR*) średnie wartości liczby komórek CD4+ wahały się w granicach od 670,2 do 672,7 komórek/mm².

65% uczestników badań *ATLAS* oraz *FLAIR* otrzymywało wyjściowo leki z grupy INSTI, 26% pacjentów przyjmowało leki z grupy NNRTI. Z kolei spośród pacjentów w badaniu *ATLAS-2M* 42%-43% stosowało wyjściowo leki z grupy INSTI a 46%-48% pacjentów przyjmowało leki z grupy NNRTI. Ze względu na wyraźną różnicę między badaniami dotyczącymi klasy trzeciego leku stosowanego wyjściowo, autorzy publikacji *Chounta 2020* [19, 20] analizę punktów końcowych: supresja wirusologiczna HIV-1 RNA <50 kopii/ml oraz HIV-1 RNA ≥ 50 kopii/ml przeprowadzili również w podziale na wyjściową klasę trzecich leków stosowanych wyjściowo.

6.3. Opis interwencji w badaniach włączonych do porównania pośredniego

Szczegółowe charakterystyki interwencji zastosowanych w badaniach klinicznych włączonych do porównania pośredniego znajdują się w Załączniku niniejszej analizy (Rozdział 14.3).

W poniższej tabeli zestawiono najważniejsze informacje dotyczące interwencji zastosowanych w randomizowanych badaniach klinicznych włączonych do porównania pośredniego.

Tabela 13. Charakterystyka interwencji w badaniach włączonych do porównania pośredniego

Badanie	ATLAS-2M		ATLAS	FLAIR
	CAB LA + RPV LA Q8W vs. CAB LA + RPV LA Q4W	CAB LA + RPV LA Q8W	CAB LA + RPV LA Q4W	CAB LA + RPV LA Q4W vs. cART
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> ➤ CAB LA + RPV LA Q8W ➤ CAB LA + RPV LA Q4W <p>CAB LA + RPV LA Q8W: długo działający 600 mg kabotegawir + 900 mg rylipiwiryna co 8 tyg. w iniekcjach domięśniowych</p> <p>CAB LA + RPV LA Q4W: długo działający kabotegawir + rylipiwiryna (400 mg CAB+ 600 mg RPV co 4 tyg. w iniekcjach domięśniowych)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ CAB LA + RPV LA Q8W ➤ cART 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ CAB LA + RPV LA Q4W ➤ cART 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ CAB LA + RPV LA Q4W ➤ cART
Dawkowanie			<p>CAB LA + RPV LA Q4W: przez pierwsze 4 tygodnie fazy <i>maintenance</i> kabotegawir w dawce 30 mg w połączeniu z rylipiwiryną w dawce 25 mg, doustnie raz na dobę, po zakwalifikowaniu się do leczenia iniekcyjnego kabotegawir w dawce początkowej wynoszącej 600 mg (3-ml zastrzyk) oraz rylipiwiryna w dawce 900 mg (3-ml zastrzyk) w postaci zastrzyków</p> <p>Następnie kabotegawir w dawce wynoszącej 400 mg oraz rylipiwiryna w dawce 600 mg (2-ml zastrzyki) co 4 tygodnie</p> <p>cART: Kontynuacja cART (obecnie stosowanej standardowej złożonej terapii antyretrowirusowej przy zastosowaniu leków z grupy: PI, NNRTI, INSTI)</p>	<p>CAB LA + RPV LA Q4W: przez pierwsze 4 tygodnie fazy <i>maintenance</i> kabotegawir w dawce 30 mg w połączeniu z rylipiwiryną w dawce 25 mg, doustnie raz na dobę, po zakwalifikowaniu się do leczenia iniekcyjnego kabotegawir w dawce początkowej wynoszącej 600 mg (3-ml zastrzyk) oraz rylipiwiryna w dawce 900 mg (3-ml zastrzyk) w postaci zastrzyków</p> <p>Następnie kabotegawir w dawce wynoszącej 400 mg oraz rylipiwiryna w dawce 600 mg (2-ml zastrzyki) co 4 tygodnie</p> <p>cART: złożona terapia antyretrowirusowa przy zastosowaniu: DTG w dawce 50 mg, ABC w dawce 600 mg oraz 3TC w dawce 300 mg</p>
Sposób podania leku	<p>CAB LA + RPV LA Q8W: w postaci wstrzyknięć domięśniowych</p> <p>CAB LA + RPV LA Q4W: w postaci wstrzyknięć domięśniowych</p>			<p>CAB LA + RPV LA Q4W: pierwsze 4 tygodnie doustnie, następnie w postaci wstrzyknięć domięśniowych</p> <p>cART: doustnie</p>
Schemat badania	<p>➤ Faza <i>skriningu</i> (przed randomizacją):</p> <p>➤ Faza <i>maintenance</i>: do 100 tyg.;</p> <p>➤ Faza <i>extension</i>: kontynuacja terapii u pacjentów, którzy pomyślnie ukończyli fazę <i>maintenance</i>.</p> <p>Do badania włączano pacjentów pochodzących z dwóch grup: nowo rekrutowani pacjenci otrzymujący standardową złożoną terapię antyretrowirusową oraz</p>	<p>➤ Faza <i>skriningu</i> (przed randomizacją): standardowa złożona terapia antyretrowirusowa przy zastosowaniu leków z grupy: PI, NNRTI, INSTI;</p> <p>➤ Faza <i>maintenance</i>: 4 tygodnie CAB LA + RPV LA w postaci doustnej, 48 tygodni CAB LA + RPV LA w postaci zastrzyków domięśniowych (52 tygodnie);</p>	<p>➤ Faza <i>skriningu</i> (przed randomizacją): brak wcześniejszego leczenia;</p> <p>➤ Faza indukcji (przed randomizacją): doustna terapia antyretrowirusowa przy zastosowaniu: dolutegawiru, abakawiru oraz lamiwudyny (DTG+ABC+3TC), leki podawane raz dziennie przez 20 tygodni;</p>	



	ATLAS-2M	ATLAS	FLAIR
Badanie	<p>CAB LA + RPV LA Q8W vs. CAB LA + RPV LA Q4W</p> <p>pacjenci z badania ATLAS otrzymujący CAB LA + RPV LA Q4W lub CART. W porównaniu pośrednim zostanie uwzględniona populacja pacjentów otrzymująca wcześniej wyłącznie CART.</p>	<p>CAB LA + RPV LA Q4W vs. CART</p> <p>Faza extension: do 96 tyg. (po 52 tygodniu leczenia pacjenci pozostali w fazie przedłużonej badania lub przeszli do badania ATLAS-2M).</p>	<p>Faza maintenance: 4 tygodnie CAB LA + RPV LA w postaci doustnej, następnie CAB LA + RPV LA w postaci zastrzyków domięśniowych (czas trwania fazy maintenance: przez co najmniej 100 tyg.);</p> <p>Faza extension: 52 tyg.</p>

W badaniach włączonych do porównania pośredniego (*ATLAS-2M*, *ATLAS* oraz *FLAIR*) komparatorem (wspólną grupą referencyjną) był długo działający kabotegrawir w połączeniu z długodziałającą ryłpiwiryną podawane co 4 tygodnie (CAB LA + RPV LA Q4W).

W badaniu *ATLAS* oraz *FLAIR* CAB LA + RPV LA początkowo, przez okres 4 tygodni podawany był w postaci doustnej (faza *lead-in*) w dawce 30 mg CAB + 25 mg RPV w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych. Po zakwalifikowaniu się do leczenia iniekcyjnego pacjenci przyjmowali CAB w dawce początkowej wynoszącej 600 mg (3-ml zastrzyk) oraz RPV w dawce 900 mg (3-ml zastrzyk) w postaci zastrzyków w miesiąc pośladkowy. Następnie pacjenci otrzymywali CAB w dawce wynoszącej 400 mg oraz RPV w dawce 600 mg (2-ml zastrzyki) co 4 tygodnie.

Natomiast w badaniu *ATLAS-2M* CAB w dawce 30 mg w połączeniu z RPV w dawce 25 mg był podawany doustnie przez 4 tygodnie (faza *lead-in*) w populacji pacjentów, którzy wcześniej nie otrzymywali CAB LA + RPV LA (populacja pacjentów analizowana w porównaniu pośrednim). Następnie w 4 tygodniu pacjenci z grupy 400 mg CAB LA + 600 mg RPV LA Q4W otrzymali kabotegrawir w dawce wprowadzającej wynoszącej 600 mg oraz ryłpiwirynę w dawce 900 mg. Natomiast pacjenci z grupy 600 mg CAB LA + 900 mg RPV LA Q8W otrzymali kabotegrawir w dawce wynoszącej 600 mg oraz ryłpiwirynę w dawce 900 mg w 4 oraz 8 tygodniu, a następnie kontynuowali jego przyjmowanie co 8 tygodni.

W próbie klinicznej *ATLAS-2M* oraz *ATLAS* pacjenci przed rozpoczęciem terapii z zastosowaniem CAB LA + RPV LA przyjmowali dowolne leki doustne z grupy cART. Z kolei w eksperymencie *FLAIR* pacjenci w fazie indukcji otrzymywali terapię antyretrowirusową (cART) składającą się z kombinacji dolutegrawir/abakawir/lamiwudyna (DTG/ABC/3TC).

6.4. Zestawienie punktów końcowych w badaniach włączonych do porównania pośredniego

Należy podkreślić, iż w porównaniu pośrednim w przypadku badania *ATLAS-2* analizowano populację pacjentów bez wcześniejszej ekspozycji na CAB+RPV (N=654). W zidentyfikowanych źródłach dla badania *ATLAS-2M* (m.in. publikacja pełnotekstowa, materiały konferencyjne, dane ze strony *ClinicalTrials*) wyniki odnoszą się w większości do ogólnej populacji pacjentów, czyli populacji pacjentów otrzymujących wcześniej cART lub CAB LA+RPV LA (N=1045). Z tego powodu dostępność danych dotyczących skuteczności oraz bezpieczeństwa umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego przez autorów niniejszej analizy dla tej populacji pacjentów jest ograniczona. W związku z powyższym dane dotyczące porównania pośredniego zostały głównie zaczerpnięte ze zidentyfikowanego opracowania *Chounta 2020* [19, 20]. Autorzy publikacji *Chounta 2020* przedstawili wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego CAB LA+RPV LA Q8W vs. cART.

Przeprowadzona analiza punktów końcowych wskazała na możliwość wykonania porównania pośredniego dla następujących punktów końcowych:

- HIV-1 RNA ≥ 50 kopii/ml w 48 tygodniu leczenia;
- Supresja wirusologiczna HIV-1 RNA <50 kopii/ml w 48 tygodniu leczenia;
- Ocena satysfakcji pacjentów z leczenia (HIVTSQs) w 24 oraz 44-48 tygodniu leczenia;
- Ocena akceptacji leczenia (ACCEPT) w 24 oraz 48 tygodniu leczenia.

Natomiast w publikacji *Chounta 2020* analiza pośrednia została przeprowadzona dla 48 tygodnia leczenia dla następujących punktów końcowych z zakresu skuteczności oraz bezpieczeństwa:

- Zmiana liczby limfocytów CD4 względem wartości wyjściowej (komórki/ μ l);
- Brak danych wirusologicznych w 48 tyg.;

- Supresja wirusologiczna HIV-1 RNA <50 kopii/ml oraz HIV-1 RNA ≥50 kopii/ml w zależności od wyjściowo stosowanej klasy trzeciego leku;
- Utrata pacjentów z badania z powodu AEs;
- AEs ogółem podczas fazy *maintenance*, z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia;
- Ciężkie AEs ogółem podczas fazy *maintenance*, z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia;
- AEs w stopniu nasilenia 3-5 podczas fazy *maintenance*, z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia.

6.5. Wyniki porównania pośredniego – skuteczność kliniczna

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy pośredniej dotyczącej porównania skuteczności klinicznej CAB LA+RPV LA Q8W vs. cART.

W przypadku porównania pośredniego przeprowadzonego przez autorów niniejszej analizy szczegółowe dane jednostkowe dla analizowanych punktów końcowych (HIV-1 RNA ≥50 kopii/ml, supresja wirusologiczna HIV-1 RNA <50 kopii/ml, ocena satysfakcji pacjentów z leczenia [HIVTSQs], ocena akceptacji leczenia [ACCEPT]) zestawiono w tabelach znajdujących się w Rozdziale 4.2 (badanie *ATLAS-2M*) oraz Rozdziale 5.3 (badania *ATLAS* oraz *FLAIR*). W poniższej tabeli przedstawiono wyniki porównania pośredniego skuteczności CAB LA+RPV LA Q8W z cART dla 48 tygodnia leczenia dla punktów końcowych: HIV-1 RNA ≥50 kopii/ml, supresja wirusologiczna HIV-1 RNA <50 kopii/ml, ocena akceptacji leczenia oraz dla 24 i 44-48 tygodni leczenia dla punktu końcowego: ocena satysfakcji pacjentów z leczenia.

Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego; CAB LA+RPV LA Q8W vs. cART

Punkt końcowy	CAB LA + RPV LA Q8W vs. CAB LA + RPV LA Q4W	CAB LA + RPV LA Q4W vs. cART	Wynik porównania pośredniego: CAB LA + RPV LA Q8W vs cART*
	MD/OR (95% CI)	MD/OR (95% CI)	MD/OR (95% CI)*, wartość p*
HIV-1 RNA ≥50 kopii/ml	1,82 (0,61; 5,46) [^]	1,10 (0,46; 2,62) [^]	2,00 (0,50; 8,10) p=0,330 [^]
Supresja wirusologiczna HIV-1 RNA <50 kopii/ml	1,14 (0,69; 1,89) [^]	0,79 (0,49; 1,27) [^]	0,90 (0,45; 1,80) p=0,767 [^]
Ocena satysfakcji pacjentów z leczenia (HIVTSQs) dla 24 tyg. leczenia	1,07 (0,07; 2,07) [#]	3,9 (3,0; 4,8) [#]	4,97 (3,63; 6,32) [#] p<0,001
Ocena satysfakcji pacjentów z leczenia (HIVTSQs) dla 44-48 tyg. leczenia	1,74 (0,56; 2,91) [#]	3,4 (2,5; 4,3) [#]	5,14 (3,66; 6,62) [#] p<0,001
Ocena akceptacji leczenia (ACCEPT) dla 48 tyg. leczenia	1,1 (-2,4; 4,6) [#]	6,8 (4,2; 9,4) [#]	7,90 (3,54; 12,26) [#] p<0,001

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; [^]OR (95% CI); [#]MD (95% CI)

Na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego CAB LA+RPV LA Q8W z cART w populacji dorosłych pacjentów z zakażeniem HIV-1 z supresją wirusologiczną (HIV-1 RNA <50 kopii/ml) uprzednio leczonych doustną, standardową terapią antyretrowirusową wykazano istotność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji względem komparatora zarówno w przypadku oceny satysfakcji pacjentów z leczenia (HIVTSQs), jak i dla oceny akceptacji leczenia (ACCEPT). W przypadku oceny satysfakcji pacjentów z leczenia obliczony na podstawie

porównania pośredniego MD wynosi odpowiednio 4,97 (95% CI: 3,63; 6,32) dla 24 tygodni leczenia oraz 5,14 (95% CI: 3,66; 6,62) dla 44-48 tygodni leczenia. Natomiast dla oceny akceptacji obliczony na podstawie porównania pośredniego MD wynosi 7,90 (95% CI: 3,54; 12,26) dla 48 tygodnia leczenia.

Dla pozostałych analizowanych punktów końcowych z zakresu skuteczności nie wykazano istotnych statystycznie różnic.

W przypadku porównania przeprowadzonego przez autorów publikacji *Chounta 2020* szczegółowe dane jednostkowe oraz wyniki uzyskane na podstawie analizy pośredniej zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności dla 48 tygodnia leczenia na podstawie porównania pośredniego przeprowadzonego przez autorów opracowania Chounta 2020; CAB LA+RPV LA Q8W vs. cART [19, 20]

Punkt końcowy	ATLAS/FLAIR		ATLAS-ZM		Wynik porównania pośredniego: CAB LA+RPV LA Q8W vs. cART		
	cART N=591	CAB LA + RPV LA Q4W N=591	CAB LA+RPV LA Q8W [^] N=327	CAB LA+RPV LA Q4W [^] N=327	RR (95% CI)	RD, % (95% CI)	OR (95% CI)
Zmiana liczby limfocytów CD4 względem wartości wyjściowej (komórki/ μ l), średnia (SD)	48,2 (182,1)	24,5 (191,3)	-0,7 (150,6)	-19,2 (204,9)	-	-5,1 (-40,0; 29,7)	-
Brak danych wirusologicznych w 48 tyg.*, n (%)	23 (3,9)	30 (5,1)	16 (4,9)	22 (6,7)	0,95 (0,42; 2,15)	-0,7 (-4,90; 3,60)	0,94 (0,40; 2,24)
Supresja wirusologiczna HIV-1 RNA <50 kopii/ml w zleżności od wyjściowo stosowanej klasy trzeciego leku	-	-	-	-	1,04 (0,96; 1,13)	3,8 (-3,6; 11,2)	1,62 (0,57; 4,60)
NNRTI	-	-	-	-	0,96 (0,89; 1,04)	-4,0 (-11,4; 3,3)	0,50 (0,13; 1,99)
PI	-	-	-	-	1,01 (0,83; 1,24)	1,0 (-17,0; 19,1)	0,96 (0,11; 8,12)
HIV-1 RNA \geq 50 kopii/ml w zleżności od wyjściowo stosowanej klasy trzeciego leku	-	-	-	-	1,03 (0,13; 7,97)	0 (-3,7; 3,7)	1,03 (0,13; 8,27)
NNRTI	-	-	-	-	2,07 (0,08; 52,49)	1,3 (-2,2; 4,9)	2,09 (0,08; 54,86)
PI	-	-	-	-	-	1,1 (-7,8; 10,0)	-

*Uwzględnia utratę pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych oraz utratę pacjentów z innych przyczyn, m.in. utratę z powodu naruszenia protokołu, utratę z powodu decyzji badacza, utratę z powodu braku skuteczności leczenia; [^]Ustalony przy zastosowaniu algorytmu oceny stanu chwilowego FDA

Przeprowadzona przez autorów publikacji *Chounta 2020* [19, 20] analiza pośrednia dla porównania CAB LA+RPV LA Q8W z cART w populacji dorosłych pacjentów z zakażeniem HIV-1 z supresją wirusologiczną (HIV-1 RNA <50 kopii/ml) uprzednio leczonych doustną, standardową terapią antyretrowirusową wykazała brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami dla analizowanych punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej dla 48 tygodni: 1) zmiana liczby limfocytów CD4 względem wartości wyjściowej (komórki/ μ l); 2) brak danych wirusologicznych w 48 tyg.; 3) supresja wirusologiczna HIV-1 RNA <50 kopii/ml w zależności od wyjściowo stosowanej klasy trzeciego leku oraz 4) HIV-1 RNA \geq 50 kopii/ml w zależności od wyjściowo stosowanej klasy trzeciego leku.

Wnioskować, zatem należy, iż skuteczność leczenia kabotegrawirem w dawce wynoszącej 600 mg oraz ryłpiwiryną w dawce 900 mg podawanych w postaci iniekcji domięśniowych co 8 tygodni w populacji dorosłych pacjentów z zakażeniem HIV-1 z supresją wirusologiczną (HIV-1 RNA <50 kopii/ml) uprzednio leczonych doustną, standardową terapią antyretrowirusową, jest porównywalna (nie gorsza) względem standardowej, złożonej terapii antyretrowirusowej podawanej w postaci doustnej w zakresie większości punktów końcowych oceniających skuteczność kliniczną. Natomiast w przypadku punktów końcowych ocenianych przez pacjentów (satisfakcja pacjentów z leczenia oraz akceptacja leczenia) wnioskowana interwencja jest terapią o wyższej skuteczności względem leczenia standardowego.

6.6. Wyniki porównania pośredniego – bezpieczeństwo

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy pośredniej dotyczącej porównania bezpieczeństwa CAB LA+RPV LA Q8W vs. cART.

Porównanie pośrednie CAB LA+RPV LA Q8W vs. cART dla punktów końcowych związanych z oceną bezpieczeństwa przedstawiono na podstawie danych z publikacji *Chounta 2020* [19, 20]. Szczegółowe dane zamieszczono w poniżej tabeli.

Tabela 16. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla 48 tygodnia leczenia na podstawie porównania pośredniego przeprowadzonego przez autorów opracowania Chounta 2020; CAB LA+RPV LA Q8W vs. cART [19, 20]

Punkt końcowy	ATLAS/FLAIR		ATLAS-ZM		Wynik porównania pośredniego: CAB LA+RPV LA Q8W vs. cART		
	cART N=591	CAB LA + RPV LA Q4W N=591	CAB LA+RPV LA Q8W^ N=327	CAB LA+RPV LA Q4W^ N=327	RR (95% CI)	RD, % (95% CI)	OR (95% CI)
Utrata pacjentów z badania z powodu AEs, n (%)	7 (1,2)	19 (3,2)	6 (1,8)	11 (3,4)	1,48 (0,40; 5,46)	0,5 (-2,5; 3,5)	1,49 (0,39; 5,65)
AEs ogółem podczas fazy <i>maintenance</i> , z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia, n (%)	445 (75,3)	510 (86,3)	254 (77,7)	282 (86,2)	1,03 (0,94; 1,13)	2,4 (-4,90; 9,80)	1,15 (0,69; 1,90)
Ciężkie AEs ogółem podczas fazy <i>maintenance</i> , z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia, n (%)	26 (4,4)	31 (5,2)	16 (4,9)	11 (3,4)	1,73 (0,73; 4,11)	2,4 (-1,50; 6,3)	1,78 (0,72; 4,40)
AEs w stopniu nasilenia 3-5 podczas fazy <i>maintenance</i> , z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia, n (%)	35 (5,9)	47 (8,0)	16 (4,9)	20 (6,1)	1,68 (0,78; 3,61)	3,3 (-1,3; 7,8)	1,74 (0,77; 3,92)

Analiza pośrednia dla porównania CAB LA+RPV LA Q8W vs. cART w populacji dorosłych pacjentów z zakażeniem HIV-1 z supresją wirusologiczną (HIV-1 RNA <50 kopii/ml) uprzednio leczonych doustną, standardową terapią antyretrowirusową, oparta o dane z badań *ATLAS-2M* (ramię CAB LA+RPV LA Q8W) oraz *ATLAS* i *FLAIR* (ramię cART) wykazała brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie następujących punktów końcowych oceniających bezpieczeństwo: 1) utrata pacjentów z badania z powodu AEs; 2) AEs ogółem podczas fazy *maintenance*, z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia; 3) ciężkie AEs ogółem podczas fazy *maintenance*, z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia oraz 4) AEs w stopniu nasilenia 3-5 podczas fazy *maintenance*, z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia.

Leczenie kabotegrawirem w dawce wynoszącej 600 mg oraz ryłpiwiryną w dawce 900 mg podawanych w postaci iniekcji domięśniowych co 8 tygodni w populacji dorosłych pacjentów z zakażeniem HIV-1 z supresją wirusologiczną (HIV-1 RNA <50 kopii/ml) uprzednio leczonych doustną, standardową terapią antyretrowirusową, cechuje się zatem podobnym profilem bezpieczeństwa w porównaniu ze standardową złożoną terapią antyretrowirusową w postaci doustnej.

7. DODATKOWA ANALIZA SKUTECZNOŚCI KABOTEGRAWIRU STOSOWANEGO W POŁĄCZENIU Z RYLPIWIRYNĄ NA PODSTAWIE RANDOMIZOWANYCH BADAŃ II FAZY

W toku systematycznego przeszukiwania zidentyfikowano również dwa dodatkowe badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo kabotegrawiru stosowanego w połączeniu z ryłpiwiryną w leczeniu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności typu 1 (HIV-1) u osób dorosłych, u których występuje supresja wirusologiczna (RNA HIV-1 <50 kopii/ml), bez rozpoznanej obecnie lub uprzednio oporności na leki z grupy nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NNRTI) lub inhibitorów integrazy (INI) i bez niepowodzenia wirusologicznego w wywiadzie związanego z zastosowaniem tych leków, w porównaniu ze złożoną terapią antyretrowirusową, które nie spełniły kryteriów włączenia do analizy głównej ze względu na nieadekwatną interwencję (badanie *LATTE*: CAB LA + RPV LA podawane w postaci doustnej) oraz nieadekwatny typ badania (II faza badania *LATTE-2* oraz badania *LATTE*), ale pozwalają na pełne odzwierciedlenie dostępnego zakresu dowodów naukowych i dostarczają istotnych informacji przy ocenie skuteczności analizowanego leku: badanie *LATTE* oraz badanie *LATTE-2*.

Badania kliniczne *LATTE* oraz *LATTE-2* są wieloośrodkowymi randomizowanymi badaniami klinicznymi fazy IIb.

Celem badania klinicznego *LATTE* było określenie optymalnej dawki kabotegrawiru (CAB) podawanego doustnie oraz ocena skuteczności klinicznej kombinacji CAB+RPV (podawanej doustnie) stosowanej jako supresyjna terapia podtrzymująca. Grupę kontrolną stanowiła terapia efawirenz (EFV) 600 mg + TDF/FTC lub ABC/3TC (podawane doustnie). Do badania zostali włączeni pacjenci wcześniej nieleczeni za pomocą ART. Po indukcji za pomocą CAB+NRTIs lub efawirenz+NRTIs przez 24 tygodnie pacjenci z supresją wirusologiczną HIV-1 RNA <50 kopii/ml byli randomizowani do kontynuowania obecnej terapii lub do przejścia na terapię CAB (w dawkach 10 mg, 30 mg lub 60 mg) + RPV (25 mg).

Natomiast celem próby klinicznej *LATTE-2* było wybranie najbardziej optymalnego schematu stosowania (co 4 tygodnie lub co 8 tygodni) terapii skojarzonej kabotegrawir+ryłpiwiryna podawanych w postaci iniekcji domięśniowych o przedłużonym działaniu (LA) i jej porównanie z doustną terapią ART składającą się z 3 leków (CAB + ABC/3TC), stosowanych jako podtrzymanie supresji wirusologicznej wśród pacjentów zakażonych HIV-1. Do badania włączono pacjentów wcześniej nieleczonych terapią przeciwwirusową (ART). Po indukcji CAB (30 mg) + ABC/3TC przez 20 tygodni pacjenci z supresją wirusologiczną HIV-1 RNA <50 kopii/ml byli randomizowani do kontynuowania obecnej terapii (PO) lub do przejścia na terapię CAB+RPV podawaną co 8 tygodni (Q8W) lub CAB+RPV podawaną co 4 tygodnie (Q4W).

Zidentyfikowano ponadto wyniki badania *LATTE-2* dla 256 tygodni, które zostały opisane w postaci posteru konferencyjnego *Smith 2020* [19].

Ocenę bezpieczeństwa wyżej wymienionych badań zdecydowano się opisać w rozdziale „Dodatkowa ocena bezpieczeństwa”.

Szczegółowa charakterystyka badań *LATTE* oraz *LATTE-2* została przedstawiona w Rozdziale 14.3.

7.1. Skuteczność kliniczna

Analiza skuteczności klinicznej została przeprowadzona na podstawie oceny najważniejszych, istotnych klinicznie punktów końcowych:

- Supresja wirusologiczna HIV-1 RNA <50 kopii/ml;
- Brak odpowiedzi wirusologicznej;
- Brak danych wirusologicznych;

- Zmiana liczby limfocytów T CD4+;
- Ocena wyników zdrowotnych zorientowanych na pacjenta (PRO – *patient-reported outcomes*): kwestionariusz HIVTSQs (*HIV Treatment Satisfaction Questionnaire*).

Należy podkreślić, iż w przypadku badań LATTE oraz LATTE-2 przedstawiono ocenę najważniejszych, istotnych punktów końcowych. W przypadku wyników z badania LATTE-2 dla 256 tygodni odstąpiono od przeprowadzenia obliczeń statystycznych.

Definicje omawianych punktów końcowych zamieszczono w załączniku Charakterystyka badań włączonych do przeglądu.

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	Różnica punktów procentowych (95% CI)	OR (95% CI)**	NNT (95% CI)**	Wartość p**
Skuteczność dla porównania CAB30+RPV vs. EFV + TDF/FTC lub ABC/3TC (LATTE), CAB LA+RPV LA Q4W vs. CAB + ABC/3TC oraz dla 256 tyg: CAB LA+RPV LA Q4W vs. CAB LA+RPV LA Q8W [pacjenci po przejściu z leczenia doustnego] (LATTE-2)	LATTE	48 tyg.	CAB30+RPV	60	48 (80)				
			EFV + TDF/FTC lub ABC/3TC	62	44 (71)	-	1,64 (0,71; 3,78)	-	0,249
	96 tyg.	CAB30+RPV	60	45 (75)					
		EFV + TDF/FTC lub ABC/3TC	62	39 (63)	-	1,77 (0,81; 3,86)	-	0,151	
	32 tyg.	CAB LA+RPV LA Q4W	CAB LA+RPV LA Q4W	115	108 (94)	2,8 (-5,8; 11,5)	1,51 (0,46; 5,00)	-	0,497
			CAB + ABC/3TC	56	51 (91)				
Supresja wirusologiczna (HIV-1 RNA <50 kopii/ml)	LATTE-2	48 tyg.	CAB LA+RPV LA Q8W	115	109 (95)	3,7 (-4,8; 12,2)	1,78 (0,52; 6,11)	-	0,359
			CAB + ABC/3TC	56	51 (91)				
	CAB LA+RPV LA Q4W	CAB LA+RPV LA Q4W	115	105 (91)	2,0 (-7,6; 11,6)	1,26 (0,43; 3,66)	-	0,671	
		CAB + ABC/3TC	56	50 (89)					
	96 tyg.	CAB LA+RPV LA Q8W	CAB LA+RPV LA Q8W	115	106 (92)	2,9 (-6,6; 12,4)	1,41 (0,48; 4,19)	-	0,533
			CAB + ABC/3TC	56	50 (89)				
CAB LA+RPV LA Q4W	CAB LA+RPV LA Q4W	115	100 (87)	3,0 (-8,4; 14,4)	1,28 (0,52; 3,13)	-	0,593		
	CAB + ABC/3TC	56	47 (84)						

	CAB LA+RPV LA Q8W	115	108 (94)	10,0 (-0,6; 20,5)	2,95 (1,04; 8,40)	11 (5; 197)	0,042	
	CAB + ABC/3TC	56	47 (84)					
	CAB LA+RPV LA Q8W^a	115	101 (88)	-	-	-	-	
	CAB LA+RPV LA Q4W^a	115	85 (74)	-	-	-	-	
	CAB LA+RPV LA Q8W^a^a	34	32 (94)	-	-	-	-	
	256 tyg.							
	CAB LA+RPV LA Q4W^a^a	10	9 (90)	-	-	-	-	
Wyjściowy poziom HIV-1 RNA <100000 kopii/ml	CAB30+RPV	49	43 (88)		4,93 (1,79; 13,56)	4 (3; 9)	0,002	
	EFV + TDF/FTC lub ABC/3TC	54	32 (59)	-				
	CAB30+RPV	7	5 (71)		0,36 (0,02; 5,11)	-	0,448	
	EFV + TDF/FTC lub ABC/3TC	8	7 (88)	-				
		48 tyg.						
Wyjściowy poziom HIV-1 RNA ≥100000 kopii/ml	CAB30+RPV	60	7 (12)		0,78 (0,27; 2,24)	-	0,642	
	EFV + TDF/FTC lub ABC/3TC	62	9 (15)	-				
	CAB30+RPV	60	6 (10)		0,58 (0,20; 1,70)	-	0,320	
	EFV + TDF/FTC lub ABC/3TC	62	10 (16)	-				
		96 tyg.						
Ogółem	CAB LA+RPV LA Q4W	115	1 (<1)	-	0,24 (0,02; 2,67)	-	0,244	
	CAB LA+RPV LA Q4W	115	1 (<1)	-				
		32 tyg.						

	CAB + ABC/3TC	56	2 (4)			
	CAB LA+RPV LA Q8W	115	5 (4)	1,23 (0,23; 6,53)	-	0,810
	CAB + ABC/3TC	56	2 (4)			
	CAB LA+RPV LA Q4W	115	1 (<1)	0,48 (0,03; 7,86)	-	0,609
48 tyg.	CAB + ABC/3TC	56	1 (2)			
	CAB LA+RPV LA Q8W	115	8 (7)	4,11 (0,50; 33,72)	-	0,188
	CAB + ABC/3TC	56	1 (2)			
	CAB LA+RPV LA Q4W	115	0	0,24 (0,01; 4,63)	-	0,346
	CAB + ABC/3TC	56	1 (2)			
96 tyg.	CAB LA+RPV LA Q8W	115	5 (4)	2,50 (0,29; 21,92)	-	0,408
	CAB + ABC/3TC	56	1 (2)			
	CAB LA+RPV LA Q8W	115	4 (3)	-	-	-
	CAB LA+RPV LA Q4W	115	0	-	-	-
256 tyg.&&	CAB LA+RPV LA Q8W^	34	1 (3)	-	-	-
	CAB LA+RPV LA Q4W^^	10	0	-	-	-
LATTE	CAB30+RPV	60	1 (2)	-	-	0,981

HIV-1 RNA ≥50 kopii/ml	EFV + TDF/FTC lub ABC/3TC	62	1 (2)	1,03 (0,06; 16,92)	
	CAB30+RPV	60	3 (5)		
LATTE	48 tyg. EFV + TDF/FTC lub ABC/3TC	62	1 (2)	3,21 (0,32; 31,76)	0,318
	CAB LA+RPV LA Q4W	115	1 (<1)	0,48 (0,03; 7,86)	0,609
	32 tyg. CAB + ABC/3TC	56	1 (2)		
	CAB LA+RPV LA Q8W	115	3 (3)	1,47 (0,15; 14,49)	0,740
LATTE-2	48 tyg. CAB LA+RPV LA Q4W	115	1 (<1)	2,51 (0,06; 107,62)	0,632
	CAB + ABC/3TC	56	0		
	CAB LA+RPV LA Q8W	115	6 (5)	10,46 (0,31; 354,50)	0,191
	CAB + ABC/3TC	56	0		
LATTE	48 tyg. CAB LA+RPV LA Q4W	115	0		
	CAB + ABC/3TC	56	0		
	96 tyg. CAB LA+RPV LA Q8W	115	2 (2)	4,04 (0,11; 154,47)	0,452
	CAB + ABC/3TC	56	0		
LATTE	48 tyg. CAB30+RPV	60	1 (2)		0,347

Dane w przedziale nieodnoszący m się do poziomu HIV-1 RNA <50 kopii/ml



A CERTARA COMPANY

	EFV + TDF/FTC lub ABC/3TC	62	3 (5)	0,33 (0,03; 3,30)	
	CAB30+RPV	60	1 (2)		
96 tyg.	EFV + TDF/FTC lub ABC/3TC	62	3 (5)	0,33 (0,03; 3,30)	0,347
	CAB LA+RPV LA Q4W	115	0	0,24 (0,01; 4,63)	0,346
	CAB + ABC/3TC	56	1 (2)		
32 tyg.	CAB LA+RPV LA Q8W	115	1 (<1)	0,48 (0,03; 7,86)	0,609
	CAB + ABC/3TC	56	1 (2)		
	CAB LA+RPV LA Q4W	115	0	0,24 (0,01; 4,63)	0,346
	CAB + ABC/3TC	56	1 (2)		
48 tyg.	CAB LA+RPV LA Q8W	115	1 (<1)	0,48 (0,03; 7,86)	0,609
	CAB + ABC/3TC	56	1 (2)		
	CAB LA+RPV LA Q4W	115	0	0,24 (0,01; 4,63)	0,346
	CAB + ABC/3TC	56	1 (2)		
96 tyg.	CAB LA+RPV LA Q8W	115	1 (<1)	0,48 (0,03; 7,86)	0,609
	CAB + ABC/3TC	56	1 (2)		
256 tyg.	CAB LA+RPV LA Q8W ^a	115	1 (<1)	-	-

Przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności

LATTE-2

	CAB LA+RPV LA Q4W [^]	115	0	-	-	-
	CAB LA+RPV LA Q8W ^{^^}	34	1 (3)	-	-	-
	CAB LA+RPV LA Q4W ^{^^}	10	0	-	-	-
	CAB30+RPV	60	0			
48 tyg.	EFV + TDF/FTC lub ABC/3TC	62	4 (6)	-	0,11 (0,01; 2,05)	0,137
	CAB30+RPV	60	1 (2)			
96 tyg.	EFV + TDF/FTC lub ABC/3TC	62	5 (8)	-	0,19 (0,02; 1,71)	0,139
	CAB LA+RPV LA Q4W	115	0	-	-	-
	CAB + ABC/3TC	56	0			
32 tyg.	CAB LA+RPV LA Q8W	115	1 (<1)	-	2,51 (0,06; 107,62)	0,632
	CAB + ABC/3TC	56	0			
	CAB LA+RPV LA Q4W	115	0	-	-	-
	CAB + ABC/3TC	56	0			
48 tyg.	CAB LA+RPV LA Q8W	115	1 (<1)	-	2,51 (0,06; 107,62)	0,632
	CAB + ABC/3TC	56	0			

Przerwanie leczenia z innych powodów niż dane w przedziale nieodnoszący m się do poziomu HIV-1 RNA <50 kopii/ml

96 tyg.	CAB LA+RPV LA Q4W	115	0	-	-	-
	CAB + ABC/3TC	56	0	-	-	-
	CAB LA+RPV LA Q8W	115	2 (2)	-	4,04 (0,11; 154,47)	0,452
	CAB + ABC/3TC	56	0	-	-	-
256 tyg.	CAB LA+RPV LA Q8W [^]	115	3 (3)	-	-	-
	CAB LA+RPV LA Q4W [^]	115	0	-	-	-
	CAB LA+RPV LA Q8W ^{^^}	34	-	-	-	-
	CAB LA+RPV LA Q4W ^{^^}	10	-	-	-	-
48 tyg.	CAB30+RPV EFV + TDF/FTC lub ABC/3TC	60	3 (5)	-	3,21 (0,32; 31,76)	0,318
	CAB30+RPV EFV + TDF/FTC lub ABC/3TC	60	3 (5)	-	3,21 (0,32; 31,76)	0,318
	CAB30+RPV EFV + TDF/FTC lub ABC/3TC	60	3 (5)	-	3,21 (0,32; 31,76)	0,318
	CAB30+RPV EFV + TDF/FTC lub ABC/3TC	60	5 (8)	-	0,54 (0,17; 1,70)	0,290
96 tyg.	CAB30+RPV	60	9 (15)	-	-	-
	CAB30+RPV	60	9 (15)	-	-	0,393

	EFV + TDF/FTC lub ABC/3TC	62	13 (21)	0,67 (0,26; 1,70)	
32 tyg.	CAB LA+RPV LA Q4W	115	6 (5)	0,97 (0,23; 4,04)	0,969
	CAB + ABC/3TC	56	3 (5)		
	CAB LA+RPV LA Q8W	115	1 (<1)	0,15 (0,02; 1,53)	0,110
	CAB + ABC/3TC	56	3 (5)		
48 tyg.	CAB LA+RPV LA Q4W	115	9 (8)	0,87 (0,28; 2,72)	0,805
	CAB + ABC/3TC	56	5 (9)		
	CAB LA+RPV LA Q8W	115	1 (<1)	0,09 (0,01; 0,79)	0,029
	CAB + ABC/3TC	56	5 (9)		
LATTE-2					
96 tyg.	CAB LA+RPV LA Q4W	115	15 (13)	0,90 (0,36; 2,27)	0,823
	CAB + ABC/3TC	56	8 (14)		
	CAB LA+RPV LA Q8W	115	2 (2)	0,11 (0,02; 0,52)	0,006
	CAB + ABC/3TC	56	8 (14)		
256 tyg.	CAB LA+RPV LA Q8W ^a	115	10 (9)	-	-
	CAB LA+RPV LA Q4W ^a	115	30 (26)	-	-

	CAB LA+RPV LA Q8W [^]	34	1 (3)	-	-	-
	CAB LA+RPV LA Q4W ^{^^}	10	1 (10)	-	-	-
	CAB30+RPV	60	1 (2)			
48 tyg.	EFV + TDF/FTC lub ABC/3TC	62	7 (11)	-	0,13 (0,02; 1,12)	0,063
96 tyg.	CAB30+RPV	60	1 (2)			
	EFV + TDF/FTC lub ABC/3TC	62	8 (13)	-	0,11 (0,01; 0,94)	0,044 (5; 58)
	CAB LA+RPV LA Q4W	115	4 (3)	-	1,98 (0,22; 18,16)	0,545
	CAB + ABC/3TC	56	1 (2)			
32 tyg.	CAB LA+RPV LA Q8W	115	0	-	0,24 (0,01; 4,63)	0,346
	CAB + ABC/3TC	56	1 (2)			
	CAB LA+RPV LA Q4W	115	6 (5)	-	1,49 (0,29; 7,61)	0,634
	CAB + ABC/3TC	56	2 (4)			
48 tyg.	CAB LA+RPV LA Q8W	115	0	-	0,14 (0,01; 2,09)	0,152
	CAB + ABC/3TC	56	2 (4)			
96 tyg.	CAB LA+RPV LA Q4W	115	9 (8)	-	2,29 (0,48; 10,98)	0,299
	CAB + ABC/3TC	56	2 (4)			

Przerwanie
leczenia z
powodu AEs
lub zgonu

	CAB LA+RPV LA Q8W	115	1 (<1)	-	0,24 (0,02; 2,67)	0,244
	CAB + ABC/3TC	56	2 (4)	-	-	-
	CAB LA+RPV LA Q8W [^]	115	2 (2)	-	-	-
	CAB LA+RPV LA Q4W [^]	115	18 (16)	-	-	-
256 tyg.	CAB LA+RPV LA Q8W ^{^^}	34	1 (3)	-	-	-
	CAB LA+RPV LA Q4W ^{^^}	10	1 (10)	-	-	-
	CAB30+RPV	60	4 (7)	-	2,14 (0,38; 12,16)	0,390
48 tyg.	EFV + TDF/FTC lub ABC/3TC	62	2 (3)	-	-	-
	CAB30+RPV	60	8 (13)	-	2,23 (0,63; 7,84)	0,211
96 tyg.	EFV + TDF/FTC lub ABC/3TC	62	4 (6)	-	-	-
	CAB LA+RPV LA Q4W	115	2 (2)	-	0,48 (0,07; 3,48)	0,466
	CAB + ABC/3TC	56	2 (4)	-	-	-
32 tyg.	CAB LA+RPV LA Q8W	115	1 (<1)	-	0,24 (0,02; 2,67)	0,244
	CAB + ABC/3TC	56	2 (4)	-	-	-
48 tyg.	CAB LA+RPV LA Q4W	115	3 (3)	-	0,47 (0,09; 2,42)	0,369

Przerwanie
leczenia z
innych
przyczyn

	CAB + ABC/3TC	56	3 (5)			
	CAB LA+RPV LA Q8W	115	1 (<1)	0,15 (0,02; 1,53)	-	0,110
	CAB + ABC/3TC	56	3 (5)			
	CAB LA+RPV LA Q4W	115	5 (4)	0,38 (0,11; 1,30)	-	0,123
	CAB + ABC/3TC	56	6 (11)			
96 tyg.	CAB LA+RPV LA Q8W	115	1 (<1)	0,07 (0,01; 0,62)	11 (5; 35)	0,017
	CAB + ABC/3TC	56	6 (11)			
	CAB LA+RPV LA Q8W [^]	115	8 (7)	-	-	-
	CAB LA+RPV LA Q4W [^]	115	11 (10)	-	-	-
256 tyg.	CAB LA+RPV LA Q8W ^{^^}	34	-	-	-	-
	CAB LA+RPV LA Q4W ^{^^}	10	-	-	-	-
	CAB30+RPV	60	0			
LATTE	96 tyg. EFV + TDF/FTC lub ABC/3TC	62	1 (2)	0,33 (0,01; 8,-45)	-	0,504
LATTE-2	96 tyg. CAB LA+RPV LA Q4W	115	1 (<1)	2,51 (0,06; 107,62)	-	0,632
	CAB + ABC/3TC	56	0			
Brakujące dane dla określonego poziomu w czasie badania						



A CERTARA COMPANY

	CAB LA+RPV LA Q8W	115	0	-	-				
	CAB + ABC/3TC	56	0	-	-				
	CAB LA+RPV LA Q8W ^a	115	0	-	-				
	CAB LA+RPV LA Q4W ^a	115	1 (<1)	-	-				
256 tyg.	CAB LA+RPV LA Q8W ^a [^]	34	-	-	-				
	CAB LA+RPV LA Q4W ^a [^]	10	-	-	-				
	CAB30+RPV	60	1 (1,7)&						
Potwierdzone niepowodzenie wirusologiczne	LATTE	96 tyg.	EFV + TDF/FTC lub ABC/3TC	62	2 (3,2)&	-	0,51 (0,04; 5,76)	-	0,585
Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	Wartość wyjściowa	Zmiana względem wartości wyjściowej	Różnica średnich zmian		
Wzrost liczby limfocytów CD4+ [komórki/ μ l]	LATTE	48 tyg.	CAB30+RPV	53	404 (319,0; 550,5) ^{***&}	235,0 (131,0; 369,0)&			
			EFV + TDF/FTC lub ABC/3TC	47	416,5 (304,0; 651,0) ^{***&}	216,0 (133,5; 363,0)&	-		
	LATTE	96 tyg.	CAB30+RPV	46	404 (319,0; 550,5) ^{***&}	249,5 (118,0; 348,0)&			
			EFV + TDF/FTC lub ABC/3TC	41	416,5 (304,0; 651,0) ^{***&}	289,0 (158,0; 415,0)&	-		
HIV TSQ – Całkowita liczba punktów (total score)	LATTE-2	96 tyg.	CAB LA+RPV LA Q4W	100	60 (53; 65)¥	63,5 (59; 66)¥	Q4W vs. CAB + ABC/3TC: p=0,02		
			CAB LA+RPV LA Q8W	108	61 (56; 65)¥	65 (60,5; 66)¥	Q8W vs. CAB + ABC/3TC: p<0,001		

Terapia długo działająca kabotegrawir LA (CAB LA) + rylpiwiryna LA (RPV LA) w leczeniu zakażenia HIV-1 u dorosłych pacjentów z supresją wirusologiczną (HIV-1 RNA <50 kopii/ml) – analiza kliniczna



A CERTARA COMPANY

	CAB + ABC/3TC	46	61,5 (56; 65,5)‡	60 (56; 64)‡	-
--	---------------	----	------------------	--------------	---

*Średnia; &Mediana (IQR); **Dla N=60 pacjentów z grupy CAB30+RPV, dla N=62 pacjentów z grupy EFV + TDF/FTC lub ABC/3TC; &Obliczono na podstawie dostępnych danych; ^Pacjenci zrandomizowani do terapii LA; ^^Pacjenci zrandomizowani do terapii doustnej CAB +ABC/3TC; &&W badaniu LA17E-2 dla 256 tygodniu brak odpowiedzi wirusologicznej został zdefiniowany poprzez HIV-1 RNA ≥50 kopii/ml; ‡Mediana (zakres)

Przeprowadzona analiza statystyczna wyników zaczerpniętych z badania LATTE dla 48 oraz 96 tygodni z zakresu oceny skuteczności wykazała brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy CAB30 + RPV i EFV + TDF/FTC lub ABC/3TC w większości kluczowych efektów zdrowotnych dla analizowanych punktów czasowych:

- a) Supresja wirusologiczna HIV-1 RNA <50 kopii/ml;
- b) Brak odpowiedzi wirusologicznej;
- c) Brak danych wirusologicznych.

Wyjątek stanowi subpopulacja pacjentów z wyjściowym poziomem HIV-1 RNA <100000 kopii/ml, w której w przypadku punktu końcowego supresja wirusologiczna dla 96 tygodni wykazano statystycznie istotną przewagę CAB30 + RPV nad EFV + TDF/FTC lub ABC/3TC (OR=4,93 [95% CI: 1,79; 13,56]). Ponadto w analizie punktu końcowego brak danych wirusologicznych z przerwania leczenia z powodu AEs lub zgonu dla 96 tygodni również odnotowano znamienne statystycznie różnice na korzyść CAB30 + RPV względem EFV + TDF/FTC lub ABC/3TC.

Natomiast w badaniu LATTE-2 na podstawie przeprowadzonych obliczeń wykazano statystycznie istotne różnice pomiędzy analizowanymi grupami na korzyść CAB LA+RPV LA Q8W w porównaniu do CAB + ABC/3TC w zakresie punktów końcowych:

- a) Supresja wirusologiczna dla 96 tygodni (OR=2,95 [95% CI:1,04; 8,40]);
- b) Brak danych wirusologicznych dla 48 tygodni (OR=0,09 [95% CI: 0,01; 0,78]) oraz 96 tygodni (OR=0,11 [95% CI: 0,01; 0,94]);
- c) Brak danych wirusologicznych z powodu przerwania leczenia z innych przyczyn dla 96 tygodni (OR=0,07 [95% CI: 0,01; 0,62]).

W przypadku pozostałych punktów końcowych nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy CAB LA+RPV LA Q8W w porównaniu do CAB + ABC/3TC.

W zakresie porównania CAB LA+RPV LA Q4W z CAB + ABC/3TC nie wykazano znamienych statystycznie różnic w analizie wszystkich punktów końcowych z zakresu skuteczności.

Autorzy badania LATTE-2 przedstawili wyniki subiektywnej oceny pacjentów w ramach oceny punktu końcowego: satysfakcja z leczenia (HIVTSQs). Obserwowane średnie liczby punktów w 96 tygodniu były większe w grupach pacjentów leczonych w CAB LA+RPV LA Q4W oraz CAB LA+RPV LA Q8W w porównaniu do CAB + ABC/3TC. Istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami obserwowano dla oceny satysfakcji z leczenia wg HIVTSQs dla całkowitej liczby punktów dla porównania CAB LA+RPV LA Q4W vs. CAB + ABC/3TC ($p=0,02$) oraz dla porównania CAB LA+RPV LA Q8W vs. CAB + ABC/3TC ($p<0,001$).

Analiza wyników z badania LATTE-2 dla 256 tygodni wykazała, że wiremia na poziomie <50 kopii/ml została utrzymana u 88% pacjentów zrandomizowanych do grupy leczonej CAB LA + RPV LA Q8W oraz u 74% chorych zrandomizowanych do ramienia CAB LA + RPV LA Q4W oraz odpowiednio u 94% pacjentów, którzy przeszli na leczenie CAB LA + RPV LA Q8W i 90%, którzy przeszli na leczenie CAB LA + RPV LA Q4W (przejście z terapii doustnej cART). Wyższy odsetek pacjentów bez danych wirusologicznych (z przyczyn niewirusologicznych) odnotowano w grupie zrandomizowanych do ramienia CAB LA + RPV LA Q4W (26%) w porównaniu do grupy chorych zrandomizowanych do ramienia CAB LA + RPV LA Q8W (9%).

8. ANALIZA UZUPEŁNIAJĄCA

W toku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano dodatkowo 3 publikacje, które zdecydowano się przedstawić w ramach analizy uzupełniającej: badanie *POLAR* [20], analiza *Talarico 2020* [21] oraz analiza *Margolis 2020* [22]. Odnalezione prace dostępne były w postaci posterów konferencyjnych.

8.1. Badanie *POLAR*

Celem badania *POLAR* była ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa terapii CAB LA + RPV LA w schemacie dawkowania co 2 miesiące (Q2M) w populacji pacjentów wcześniej leczonych, otrzymujących CAB + RPV w postaci doustnej, raz dziennie w badaniu *LATTE*. Czas trwania fazy *maintenance* w próbie klinicznej *POLAR* wynosił 12 miesięcy.

Wyniki z zakresu oceny skuteczności i bezpieczeństwa z badania *POLAR* przedstawiono w doniesieniu konferencyjnym: poster *Mills 2020* [20].

Szczegółowa charakterystyka badania *POLAR* została przedstawiona w Rozdziale 14.3.

Skuteczność kliniczna

Dane dotyczące analizy skuteczności zaprezentowane w badaniu *POLAR* przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18. Analiza skuteczności; CAB LA+RPV LA Q2M vs. DTG/RPV (*POLAR*)

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)		
HIV-1 RNA \geq 50 kopii/ml (pierwszorzędowy punkt końcowy)	<i>POLAR</i>	12 mies.	CAB LA+RPV LA Q2M	90	0		
			DTG/RPV	7	0		
Supresja wirusologiczna HIV-1 RNA <50 kopii/ml			CAB LA+RPV LA Q2M	90	88 (97,8)		
			DTG/RPV	7	7 (100)		
Ogółem			CAB LA+RPV LA Q2M	90	2 (2,2)		
			DTG/RPV	7	0		
			Brak danych wirusologicznych	Przerwanie badania z powodu AEs	CAB LA+RPV LA Q2M	90	1 (1,1)*
				DTG/RPV	7	0	
Przerwanie badania z innych powodów			CAB LA+RPV LA Q2M	90	1 (1,1)^		
			DTG/RPV	7	0		
Preferencje pacjentów z ramienia CAB LA + RPV LA Q2M	CAB LA+RPV LA Q2M		88	77^^ (88)			
	CAB + RPV (doustne)		88	5^^ (6)			
	Brak preferencji		88	6^^ (7)			

*Pacjent przerwał leczenie z powodu depresji, która została określona na związaną z zastosowanym leczeniem (ang. *drug related AE*);

^^Pacjenta utracono z okresu obserwacji; ^^Obliczono na podstawie dostępnych danych

W badaniu *POLAR* wiramia na poziomie <50 kopii/ml w 12 miesiącu została utrzymana u 97,8% pacjentów w grupie otrzymującej CAB LA + RPV LA w schemacie dawkowania co 2 miesiące oraz u 100% pacjentów w grupie otrzymującej DTG/RPV. W 12 miesiącu u żadnego pacjenta w obu grupach terapeutycznych nie odnotowano wystąpienia wiramii na poziomie ≥50 kopii/ml. Ponadto żaden z pacjentów nie spełnił kryterium potwierdzonego niepowodzenia wirusologicznego (CVF).

W zakresie analizy preferencji pacjentów co do zastosowanego leczenia w 12 miesiącu 88% pacjentów z grupy CAB LA + RPV LA Q2M, którzy odpowiedzieli na leczenie preferowało terapię długodziałającą w porównaniu do terapii doustnej CAB + RPV, którą otrzymywali w badaniu *LATTE* przez okres ≥5 lat.

Tabela 19. Ocena bezpieczeństwa; CAB LA+RPV LA Q2M vs. DTG/RPV (*POLAR*)

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)
Zdarzenia niepożądane uwzględniające reakcje w miejscu wstrzyknięcia					
Zdarzenia niepożądane ogółem	<i>POLAR</i>	12 mies.	CAB LA+RPV LA Q2M	90	86 (96)
			DTG/RPV	7	3 (43)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem			CAB LA+RPV LA Q2M	90	65 (72)
			DTG/RPV	7	1 (14)
Zdarzenia niepożądane ogółem ≥3 stopnia nasilenia			CAB LA+RPV LA Q2M	90	9 (10)
			DTG/RPV	7	0
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia			CAB LA+RPV LA Q2M	90	1 (1)*
			DTG/RPV	7	0
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia			CAB LA+RPV LA Q2M	90	1 (1)*
			DTG/RPV	7	0
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	CAB LA+RPV LA Q2M	90	5 (6)^		
	DTG/RPV	7	0		
Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	CAB LA+RPV LA Q2M	90	1 (1)**		
	DTG/RPV	7	0		
Poszczególne zdarzenia niepożądane (wyłączając reakcje w miejscu wstrzyknięcia) występujące z częstością ≥5% w grupie pacjentów otrzymujących CAB LA+RPV LA Q2M					
Zapalenie nosogardzieli	<i>POLAR</i>	12 mies.	CAB LA+RPV LA Q2M	90	10 (11)
			DTG/RPV	7	0
Infekcja górnych dróg oddechowych			CAB LA+RPV LA Q2M	90	10 (11)
			DTG/RPV	7	0
Biegunka			CAB LA+RPV LA Q2M	90	9 (10)
			DTG/RPV	7	0
Gorączka			CAB LA+RPV LA Q2M	90	9 (10)
			DTG/RPV	7	0

Ból głowy			CAB LA+RPV LA Q2M	90	6 (7)
			DTG/RPV	7	1 (14)
Zmęczenie			CAB LA+RPV LA Q2M	90	6 (7)
			DTG/RPV	7	0
Kiła			CAB LA+RPV LA Q2M	90	6 (7)
			DTG/RPV	7	0
Kaszel			CAB LA+RPV LA Q2M	90	5 (6)
			DTG/RPV	7	0
Hemoroidy			CAB LA+RPV LA Q2M	90	5 (6)
			DTG/RPV	7	0
Nudności			CAB LA+RPV LA Q2M	90	5 (6)
			DTG/RPV	7	0
Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (wyłączając reakcje w miejscu wstrzyknięcia) występujące z częstością $\geq 3\%$ w grupie pacjentów otrzymujących CAB LA+RPV LA Q2M					
Gorączka			CAB LA+RPV LA Q2M	90	7 (8)
			DTG/RPV	7	0
Zmęczenie	POLAR	12 mies.	CAB LA+RPV LA Q2M	90	4 (4)
			DTG/RPV	7	0
Ból			CAB LA+RPV LA Q2M	90	3 (3)
			DTG/RPV	7	0

*Depresja, która została określona na związaną z zastosowanym leczeniem (ang. *drug related AE*); ^Do ciężkich zdarzeń niepożądanych należały: ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego (n = 1), kamica żółciowa (n = 1), ropień odbytu (n = 1), zapalenie jądra (n = 1), bakteryjne zakażenie dróg moczowych (n = 1), zapalenie odbytu (n = 1), wynaczynienie w miejscu wstrzyknięcia (n = 1). Pacjenci mogli więcej niż jedno ciężkie zdarzenie niepożądane; **Ciężkim zdarzeniem niepożądany związanym z zastosowanym leczeniem było wynaczynienie w miejscu wstrzyknięcia

W trakcie trwania badania POLAR przez okres 96 tygodni częstość występowania zdarzeń niepożądanych (uwzględniając reakcje w miejscu wstrzyknięcia) wynosiła odpowiednio 96% w grupie chorych otrzymujących CAB LA + RPV LA w schemacie dawkowania co 2 miesiące oraz 43% w grupie pacjentów leczonych DTG/RPV. W ciągu 12 miesięcy nie zaobserwowano wystąpienia odchylenia od normy w wynikach badań laboratoryjnych. Wyłącznie u 1 pacjenta z grupy CAB LA + RPV LA odnotowano wystąpienie zdarzenia niepożądanego prowadzącego do przerwania leczenia, jakim była depresja.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w grupie otrzymującej CAB LA + RPV LA w schemacie dawkowania co 2 miesiące należały: zapalenie nosogardzieli (11%) oraz infekcje górnych dróg oddechowych (11%). Jedynym zdarzeniem niepożądany odnotowanym w grupie leczonej DTG/RPV był ból głowy (1%). W zakresie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, najczęściej wśród pacjentów otrzymujących CAB LA + RPV LA Q2M, obserwowano gorączkę (8%).

W posterze konferencyjnym *Mills 2020* autorzy przedstawili ponadto dane dotyczące częstości występowania poszczególnych reakcji w miejscu wstrzyknięcia (ang. *injection site reactions, ISRs*). Dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 20. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ISRs) [POLAR]

Punkt końcowy	CAB LA+RPV LA Q2M
N	90
Liczba wstrzyknięć	1534
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia ogółem, n (%)*	463
Ból, n (%)*	414 (27)
Dyskomfort, n (%)*	20 (1,3)
Obrzęk, n (%)*	11 (<1)
Guzek, n (%)*	6 (<1)
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia ogółem ≥ 3 stopnia nasilenia, n (%)*	0
Czas trwania reakcji w miejscu wstrzyknięcia w dniach, mediana	3
Przerwanie leczenia z powodu reakcji w miejscu wstrzyknięcia lub nietolerancji wstrzyknięć, n (%)*	0

*Liczba zdarzeń

Częstość występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia wynosiła 78%, natomiast liczba wszystkich ISRs: 463. Autorzy badania *POLAR* podkreślili, iż większość odnotowanych reakcji w miejscu wstrzyknięcia była o łagodnym charakterze (84%), a częstość ich występowania zmniejszała się w czasie.

8.2. Analiza *Talarico 2020*

Analiza *Talarico 2020* [21] ocenia siłę działania przeciwwirusowej terapii długo działającej CAB + RPV przy zastosowaniu następujących pomiarów:

- Liczba uczestników, u których wykryto blipy HIV-1 RNA ogółem oraz podczas poszczególnych wizyt (blipy to krótkotrwałe epizody wzrostu wirerii);
- Jakościowe oznaczenie HIV-1 RNA;
- Analiza niskiego poziomu HIV-1 RNA w osoczu (ang. *low-copy*) HIV-1 RNA;
- Obecność lub brak blipów HIV-1 RNA u uczestników z HIV-1 RNA <50 kopii/ml w 48 tygodniu (analiza stanu chwilowego).

Analizę przeprowadzono na podstawie 3 badań klinicznych: *ATLAS*, *FLAIR* oraz *ATLAS-2M*. Do badań włączano dorosłych pacjentów (wiek ≥ 18 lat) z zakażeniem HIV-1, którzy nie byli wcześniej leczeni (badanie *FLAIR*) lub pacjentów bez niepowodzenia wirusologicznego po wcześniejszym leczeniu z zastosowaniem cART (badanie *ATLAS* oraz *ATLAS-2M*) z supresją wirusologiczną (HIV-1 RNA <50 kopii/ml) przed randomizacją. Charakterystyka demograficzna uczestników badań *FLAIR*, *ATLAS* oraz *ATLAS-2M* była zbliżona pomiędzy grupami terapeutycznymi. Szczegółowe charakterystyki poszczególnych badań klinicznych znajdują się w Rozdziale 14.3.

W ramach analizy *Talarico 2020* podczas wizyt pobierano próbki osocza i przeprowadzano analizę jakościową oraz ilościową HIV-1 RNA. Charakterystykę analizowanych punktów końcowych przedstawiono w Rozdziale 14.3.

Szczegółowe dane zaprezentowane w analizie *Talarico 2020* przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 21. Analiza skuteczności na podstawie badań FLAIR, ATLAS, ATLAS-2M (Talarico 2020)

Punkt końcowy	FLAIR		ATLAS		ATLAS-2M	
Interwencja/N	CAB LA+RPV LA Q4W N=283	cART N=283	CAB LA+RPV LA Q4W N=308	cART N=308	CAB LA+RPV LA Q8W N=522	CAB LA+RPV LA Q4W N=523
Blip, n (5)	36 (13)	37 (13)	18 (6)	22 (7)	18 (3)	29 (6)
≥2 kolejne miana wirusa ≥50 do <200 kopii/ml, n (%)	6 (2)	4 (1)	0 (0)	6 (2)	2 (<1)	4 (<1)
Niski poziom HIV-1 RNA w osoczu (ang. <i>low-copy</i>) wyjściowo, n (%)	169 (60) N=280	160 (57) N=283	225 (75) N=305	217 (72) N=302	390 (76) N=514	392 (76) N=516
Niski poziom HIV-1 RNA w osoczu (ang. <i>low-copy</i>) w 48 tyg., n (%)	177 (69) N=257	193 (74) N=260	235 (84) N=279	225 (77) N=292	373 (77) N=483	372 (77) N=481

Podsumowując dane zawarte w powyższej tabeli można stwierdzić, że odsetki pacjentów, u których odnotowano wystąpienie blipów HIV-1 RNA w badaniach FLAIR oraz ATLAS były zbliżone pomiędzy grupą pacjentów leczoną CAB LA + RPV LA Q4W a grupą otrzymującą cART. Również w badaniu ATLAS-2M odsetki pacjentów, u których odnotowano wystąpienie blipów HIV-1 RNA były porównywalne pomiędzy analizowanymi grupami (CAB LA + RPV LA Q4W vs. CAB LA + RPV LA Q8W).

Częstość występowania blipów HIV-1 RNA była wyższa w populacji wcześniej nieleczonych pacjentów z badania FLAIR w porównaniu z populacją pacjentów wcześniej leczonych z badań ATLAS i ATLAS-2M.

Odsetek pacjentów, u których odnotowano wystąpienie blipów HIV-1 RNA był podobny w każdym tygodniu badania i występował u <5% chorych, dla których dostępne były dane HIV-1 RNA.

W badaniach FLAIR, ATLAS oraz ATLAS-2M u niewielkiej liczby pacjentów z blipami HIV-1 RNA odnotowano poziom HIV-1 RNA ≥50 kopii/ml w 48 tygodniu.

Spośród 17 pacjentów z potwierdzonym niepowodzeniem wirusologicznym (CVF) w grupach leczonych CAB LA + RPV LA, wyłącznie u 1 pacjenta odnotowano wystąpienie blipu przed osiągnięciem kryteriów potwierdzonego niepowodzenia wirusologicznego (HIV-1 RNA ≥200 kopii/ml w dwóch kolejnych pomiarach).

Wśród uczestników z poziomem HIV-1 RNA w osoczu <40 kopii/ml w dowolnym punkcie czasowym, większość pacjentów (>75%) uzyskała wyniki jakościowe dla TND (ang. *target not detected*, cel niewykryty: pacjenci z utrzymującą się niewykrywalną wiramią).

We wszystkich grupach terapeutycznych w analizowanych badaniach (FLAIR, ATLAS, ATLAS-2M) u większości uczestników z supresją wirusologiczną (HIV-1 RNA <50 kopii/ml) poziom HIV-1 RNA w osoczu <2 kopii/ml występował wyjściowo oraz w 48 tygodniu.

Na podstawie analizy przeprowadzonej przez autorów opracowania Talarico 2020 pomiędzy analizowanymi grupami CAB LA + RPV LA Q4W, CAB LA + RPV Q8W oraz cART odnotowano zbliżone odsetki pacjentów z blipami HIV-1 RNA, wynikami odnośnie miana wirusa TND oraz poziomem HIV-1 RNA <2 kopii/ml przez 48 tygodni. U większości pacjentów (89%-100%) z blipami HIV-1 RNA stwierdzono supresję wirusologiczną (przy zastosowaniu algorytmu oceny stanu chwilowego). Uzyskane dane dodatkowo podkreślają siłę działania przeciwwirusowej terapii długo działającej CAB + RPV w leczeniu pacjentów z zakażeniem HIV-1.

8.3. Analiza Margolis 2020

Analiza Margolis 2020 [22] to wieloczynnikowa analiza zbiorcza danych z badania ALTAS, FLAIR oraz ATLAS-2M. W pracy uwzględniono dane pochodzące od 1039 dorosłych pacjentów zarażonych HIV bez wcześniejszej ekspozycji na kabotegrawir i ryłpiwirynę (w analizie nie uwzględniono 597 pacjentów: 391 pacjentów ze wcześniejszą ekspozycją na CAB LA + RPV LA, 22 pacjentów bez przyjęcia dawki LA, 184 pacjentów z brakującymi danymi). W analizie oceniano wpływ początkowej charakterystyki wirusologicznej, cech uczestników, stosowanego schematu leczenia i stężeń leków w osoczu po rozpoczęciu badania w momencie potwierdzonego niepowodzenia wirusologicznego (CVF), przy użyciu modelowania regresyjnego z procedurą doboru zmiennych. W próbach klinicznych ALTAS, FLAIR oraz ATLAS-2M do 48 tygodnia leczenia u 13 (1,3%) z 1039 pacjentów wystąpiło potwierdzone niepowodzenie wirusologiczne podczas stosowania kabotegrawiru i ryłpiwiryny. Natomiast u 980 (94%) z 1039 pacjentów odnotowano wystąpienie supresji wirusologicznej (HIV-1 RNA <50 kopii/ml).

Cztery współzmiennie były istotnie związane ($p < 0,05$ dla każdego skorygowanego OR) ze zwiększeniem ryzyka CVF: stwierdzona na początku leczenia obecność mutacji związanych z wytworzeniem oporności na ryłpiwirynę (zidentyfikowana przy użyciu określających genotyp testów prowirusowego DNA), podtyp A6/A1 HIV-1 (związany z polimorfizmem integrazy L41I), minimalne stężenie ryłpiwiryny 4 tygodnie po rozpoczynającym leczenie wstrzyknięciu, wskaźnik masy ciała wynoszący co najmniej 30 kg/m² (związany z farmakokinetyką kabotegrawiru). Inne zmienne, takie jak dawkowanie w grupach CAB LA + RPV LA Q4W lub CAB LA + RPV LA Q8W, płeć żeńska lub inne podtypy wirusa (inne niż A6/A1) nie miały istotnego związku z CVF.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki z 48 tygodnia leczenia z uwzględnieniem obecności kluczowych czynników początkowych: mutacji związanych z wytworzeniem oporności na ryłpiwirynę, podtypu A6/A1 i BMI ≥ 30 kg/m².

Tabela 22. Obecność kluczowych czynników początkowych: mutacji związanych z wytworzeniem oporności na ryłpiwirynę, podtypu A6/A1 i BMI ≥ 30 kg/m² w 48 tygodniu leczenia (Margolis 2020)

Czynniki początkowe (liczba)	Potwierdzone niepowodzenie wirusologiczne [^] (%)	Powodzenie wirusologiczne* (%)
0	3/732 (0,41)	694/732 (95)
1	1/272 (0,37)**	261/272 (96)
≥ 2	9/35 (26) [#]	25/35 (71)
Suma (95% CI)	13/1039 (1,3) (0,67; 2,13)	980/1039 (94,3) (92,74; 95,65)

*HIV RNA <50 kopii/ml, na podstawie zdefiniowanego przez FDA algorytmu oceny stanu chwilowego „snapshot algorithm”; [^]Definiowane jako dwa kolejne wyniki HIV RNA >200 kopii/ml; **Wartość predykcyjna dodatnia (ang. *positive predictive value*, PPV) <1%, wartość predykcyjna ujemna (ang. *negative predictive value*, NPV) 98%; czułość 8%; swoistość 74%; [#]PPV 26%; NPV 99.6%; czułość 69%; swoistość 97.5%

Żaden z czynników początkowych, jeśli występował osobno, nie był czynnikiem pozwalającym przewidzieć niepowodzenie wirusologiczne. Jednakże jednoczesne występowanie co najmniej dwóch czynników początkowych było związane ze zwiększeniem ryzyka CVF: mutacji związanych z wytworzeniem oporności na ryłpiwirynę, podtyp A6/A1 HIV-1 lub BMI ≥ 30 kg/m².

9. DODATKOWA ANALIZA EFEKTYWNOŚCI PRAKTYCZNEJ

W wyniku wyszukiwania nie zidentyfikowano badań oceniających efektywność praktyczną terapii długo działającej kabotegrawir LA (CAB LA) + ryłpiwiryna LA (RPV LA) (iniekcje domięśniowe) w leczeniu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności typu 1 (HIV-1) u osób dorosłych, u których występuje supresja wirusologiczna (HIV-1 RNA <50 kopii/ml) bez rozpoznanej obecnie lub uprzednio oporności na leki z grupy nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NNRTI) lub inhibitorów integrazy (INI) i bez niepowodzenia wirusologicznego w wywiadzie związanego z zastosowaniem tych leków. Nie odnaleziono także doniesień z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kabotegrawiru i ryłpiwiryny w warunkach praktycznych w szerszej populacji pacjentów z HIV-1.

Brak wyników z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kabotegrawiru i ryłpiwiryny w warunkach praktycznych wynika z faktu, iż produkt leczniczy Vocabria® został niedawno dopuszczony do obrotu tj. 17 grudnia 2020 roku w Unii Europejskiej [13]. W USA natomiast FDA zatwierdziła do użytku leki: Cabenuva® (kabotegrawir i ryłpiwiryna, podawane w iniekcjach domięśniowych raz w miesiącu) oraz Vocabria® (doustne tabletki kabotegrawiru). Produkt leczniczy Vocabria® w postaci iniekcji domięśniowych nie jest zarejestrowany w USA.

10. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

10.1. Cel i zakres dodatkowej oceny bezpieczeństwa

Celem niniejszego opracowania jest ukazanie pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanej interwencji, jaką jest kabotegrawir (produkt leczniczy Vocabria®) stosowany w połączeniu z ryłpiwirylną w leczeniu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności typu 1 (HIV-1) u osób dorosłych, u których występuje supresja wirusologiczna (RNA HIV-1 <50 kopii/ml) i nie ma znanej lub podejrzewanej oporności na kabotegrawir lub ryłpiwirylnę.

W związku z tym, zgodnie z Wytycznymi HTA [1] przeprowadzono poszerzoną, dodatkową ocenę bezpieczeństwa w celu umożliwienia decydentowi pełnej oceny ryzyka stosowania preparatu Vocabria® (kabotegrawir) podawanego w połączeniu z ryłpiwirylną poprzez identyfikację zdarzeń/działań niepożądanych najczęściej występujących, ciężkich (ang. *serious*), poważnych (ang. *severe*), występujących rzadko, ujawniających się w długim okresie obserwacji oraz generujących wysokie koszty opieki medycznej z punktu widzenia płatnika. Ocena ta wykonana została zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1].

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [3], w analizie zawarto informacje o działaniach niepożądanych pochodzące z charakterystyki produktu leczniczego Vocabria® oraz z raportów o zdarzeniach/działaniach niepożądanych, publikowanych na stronach urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów i procedur leczniczych:

- *European Medicines Agency* (www.ema.europa.eu) [1],
- *Food and Drug Administration* (www.fda.gov) [2],
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (www.urpl.gov.pl) [3],
- *WHO Uppsala Monitoring Centre* (<http://www.who-umc.org/>) [4],
- Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA, *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency*) (www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency) [5].

Zakres oceny bezpieczeństwa został dostosowany do analizowanego problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej interwencji. Autorzy niniejszego opracowania opracowali strategię wyszukiwania o wysokiej czułości w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji. W celu identyfikacji publikacji przeszukano m.in. następujące bazy danych: *PubMed*, *Embase* oraz *Cochrane Library*. Zastosowano szeroką strategię wyszukiwania. Ostatnie przeszukiwanie baz informacji medycznych przeprowadzono dnia 17.02.2021 r.

Zdarzenia niepożądane wyodrębnione w badaniach klinicznych skonfrontowano z informacjami przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Vocabria® [7].

W ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa zaprezentowano również dane pochodzące z badania *LATTE* oraz badania *LATTE-2*, które dostarczają istotnych informacji z zakresu bezpieczeństwa i charakteryzują się długim okresem obserwacji (wyniki badania *LATTE* dla 96 tygodni, wyniki badania *LATTE-2* dla 256 tygodni).

10.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Vocabria

W niniejszym podrozdziale uwzględniono dane dotyczące zdarzeń niepożądanych opisane na podstawie informacji zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Vocabria® [7].

W poniższej tabeli zestawiono działania niepożądane obserwowane po zastosowaniu kabotegrawiru lub ryłpiwiryny według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania.

Częstość występowania zdefiniowano jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 3. Częstość występowania działań niepożądanych zgłaszanych podczas leczenia skojarzonego Vocabria® + ryłpiwiryna w oparciu o ChPL [7]

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość występowania [#]				
		Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia psychiczne	Depresja		X			
	Lęk		X			
	Niezwykłe sny		X			
	Bezsenna		X			
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	X				
	Zawroty głowy		X			
	Senność			X		
	Reakcje wazowagalne (w odpowiedzi na wstrzyknięcie)			X		
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności		X			
	Wymioty		X			
	Ból brzucha*		X			
	Wzdęcia		X			
	Biegunka		X			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Toksyczny wpływ na wątrobę			X		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka**		X			
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśni		X			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ból i dyskomfort, guzek, stwardnienie)	X				
	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (obrzęk, rumień, świąd, siniaki, uczucie ciepła, krwaki)		X			
	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (zapalenie tkanki łącznej, ropień, znieczulenie, krwotok, odbarwienie)			X		
	Gorączka^^	X				
	Zmęczenie		X			

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość występowania [#]				
		Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
	Astenia		X			
	Złe samopoczucie		X			
	Zwiększenie masy ciała		X			
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności aminotransferaz			X		
	Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi			X		

*Określenie „ból brzucha” obejmuje następujące, zalecane przez MedDRA terminy: ból brzucha, ból w nadbrzuszu; **Określenie „wysypka” obejmuje następujące, zalecane przez MedDRA terminy: wysypka, wysypka rumieniowata, wysypka uogólniona, wysypka grudkowa, wysypka grudkowo-plamkowa, wysypka odropodobna, wysypka plamkowa, wysypka ze świądem; ^^Określenie „gorączka” obejmuje następujące, zalecane przez MedDRA terminy: uczucie gorąca, zwiększenie temperatury ciała; [#]Częstość zidentyfikowanych działań niepożądanych określona została na podstawie wszystkich zgłoszonych zdarzeń, nie tylko tych uznanych przez badacza za przynajmniej mogące mieć związek z podaniem leku

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi podczas badań klinicznych z zastosowaniem dawkowania raz na miesiąc były reakcje w miejscu wstrzyknięcia (do 84%), bóle głowy (do 12%) i gorączka (10%). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi podczas badania klinicznego ATLAS-2M z zastosowaniem dawkowania raz na dwa miesiące były reakcje w miejscu wstrzyknięcia (76%), bóle głowy (7%) i gorączka (7%).

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Nie więcej niż 1% pacjentów zaprzestało leczenia z zastosowaniem produktu Vocabria i ryłpiwiryny z powodu reakcji w miejscu wstrzyknięcia. Podczas dawkowania raz na miesiąc, do 84% pacjentów zgłaszało występowanie reakcji w miejscu wstrzyknięcia; po wykonaniu 30 393 wstrzyknięć, zaobserwowano 6 815 reakcji w miejscu wstrzyknięcia. Podczas dawkowania raz na dwa miesiące, do 76% pacjentów zgłaszało występowanie reakcji w miejscu wstrzyknięcia; po wykonaniu 8 470 wstrzyknięć, zaobserwowano 2 507 reakcji w miejscu wstrzyknięcia. Nasilenie reakcji było na ogół łagodne (stopień 1, 70%-75% pacjentów) lub umiarkowane (stopień 2, 27%-36% pacjentów). U 3%-4% pacjentów wystąpiły ciężkie (Stopień 3) reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Mediana czasu trwania wszystkich przypadków reakcji w miejscu wstrzyknięcia wynosiła 3 dni. Odsetek pacjentów zgłaszających wystąpienie reakcji związanych z wstrzyknięciem zmniejszał się z upływem czasu.

Zwiększenie masy ciała

W punkcie czasowym wyznaczonym w tygodniu 48, u pacjentów biorących udział w badaniach FLAIR i ATLAS, którzy przyjmowali produkt Vocabria i ryłpiwirynę, mediana zwiększenia masy ciała wyniosła 1,5 kg, natomiast u pacjentów kontynuujących terapię bieżącym schematem leczenia przeciwretrowirusowego (ang. *current antiretroviral therapy*, CAR) mediana zwiększenia masy ciała wyniosła 1,0 kg (analiza zbiorcza).

W badaniach FLAIR i ATLAS poszczególne mediany zwiększenia masy ciała w grupie przyjmujących produkt Vocabria i ryłpiwirynę wynosiły odpowiednio 1,3 kg i 1,8 kg, w porównaniu do 1,5 i 0,3 kg w grupie CAR. W punkcie czasowym wyznaczonym w tygodniu 48, w badaniu ATLAS-2M, zarówno w grupie pacjentów przyjmujących produkt Vocabria i ryłpiwirynę raz na miesiąc, jak i raz na dwa miesiące, mediana zwiększenia masy ciała wyniosła 1,0 kg.

Zmiany w wynikach badań diagnostycznych

Niewielkie, nie postępujące zwiększenia wartości bilirubiny całkowitej (bez objawów klinicznych żółtaczk) obserwowano podczas leczenia z zastosowaniem produktu Vocabria i ryłpiwiryny. Zmian tych nie uważa się za istotne klinicznie, ponieważ prawdopodobnie odzwierciedlają współzawodnictwo pomiędzy kabotegrawirem a niezwiązaną bilirubiną na współdzielonej drodze eliminacji (UGT1A1).

Zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT i AspAT) obserwowano u pacjentów otrzymujących produkt Vocabria i ryłpiwirynę w badaniach klinicznych. Zwiększenia te były przypisywane przede wszystkim ostremu wirusowemu zapaleniu wątroby. U kilku pacjentów stosujących leczenie doustne wystąpiło zwiększenie aktywności aminotransferaz związane z podejrzanym toksycznym wpływem leku na wątrobę; zmiany te były odwracalne po zaprzestaniu leczenia.

W trakcie badań klinicznych nad jednoczesnym zastosowaniem produktu Vocabria i ryłpiwiryny obserwowano zwiększenie aktywności lipazy; po podaniu kabotegrawiru i ryłpiwiryny zwiększenie aktywności lipazy stopnia 3 i 4 występowało z większą częstotliwością niż po zastosowaniu CAR. Zmiany te były na ogół bezobjawowe i nie prowadziły do odstawienia produktu Vocabria i ryłpiwiryny. Jeden przypadek zakończonego zgonem zapalenia trzustki z równocześnie występującym zwiększeniem aktywności lipazy stopnia 4 i obecnością czynników zakłócających (w tym zapalenie trzustki w wywiadzie) zgłoszono w badaniu ATLAS-2M, w którym nie można było wykluczyć związku przyczynowego ze schematem podawania wstrzyknięć.

Zgłaszanie podejrzanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania [7].

10.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA, URPLW MiPB i WHO-UMC

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] przeprowadzono identyfikację działań niepożądanych na podstawie informacji zawartych na stronach internetowych *European Medicines Agency* [1], *Food and Drug Administration* [2], Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [3], WHO-UMC [4] oraz Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA) [5].

Na stronie internetowej EMA odnaleziono Plan Zarządzania Ryzykiem dla produktu leczniczego Vocabria® stosowanego w skojarzeniu z ryłpiwiryną, w którym zawarto istotne informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne [8]. Zidentyfikowany RMP odnosi się do następujących postaci produktu leczniczego Vocabria®: Vocabria® 400 mg zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, Vocabria® 600 mg zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu oraz Vocabria® 30 mg tabletki powlekane.

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w Planie Zarządzania Ryzykiem (ang. *Risk Management Plan*).

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka [7].

Zagrożeniami związanymi z zastosowanym lekiem są ryzyka wymagające specjalnych działań w zakresie zarządzania ryzykiem, w celu dalszego zbadania lub zminimalizowania tych zagrożeń, tak aby terapia cechowała się dobrym profilem bezpieczeństwa.

Zidentyfikowane ryzyko związane z leczeniem produktem leczniczym wynika z istnienia wystarczających dowodów, wskazujących na związek z zastosowaniem danego leku.

Potencjalne ryzyko to obawy, dla których możliwe jest powiązanie występującego zagrożenia ze stosowaniem leku na podstawie dostępnych danych, ale związek ten nie został jeszcze potwierdzony i wymaga dalszej oceny. **Brakujące informacje** to dane na temat bezpieczeństwa produktu leczniczego, których obecnie nie ma i należy je zebrać (np. dotyczące długotrwałego stosowania leku).

Tabela 23. Lista ważnych zagrożeń oraz brakujących informacji dotyczących produktu leczniczego Vocabria® stosowanego w skojarzeniu z ryłpiwiryną [8]

Ważne zagrożenia oraz brakujące informacje dotyczące produktu leczniczego Vocabria®	
Ważne zidentyfikowane ryzyko	Hepatotoksyczność
Ważne potencjalne ryzyko	Błędy medyczne, w tym nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących leczenia
Brakujące informacje	Stosowanie w ciąży

Tabela 24. Zidentyfikowane oraz potencjalne zagrożenia związane z przyjmowaniem leku Vocabria® stosowanego w skojarzeniu z ryłpiwiryną [8]

Ryzyko	Dostępne dane
Zidentyfikowane ryzyko: Hepatotoksyczność	
Dowody na powiązanie ryzyka z lekiem	Badania kliniczne wykazały, że przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych może potencjalnie wystąpić w przypadku schematu zawierającego CAB z różnych powodów, częstość występowania tych zdarzeń jest niska. Dane z badań klinicznych z programu rozwoju z CAB dostarczają dowodów na to ryzyko.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Nie zidentyfikowano, ponieważ otrzymane raporty uwzględniały ograniczoną liczbę pacjentów przyjmujących kabotegrawir w badaniach klinicznych, z lub bez rozpoznanej wcześniej istniejącą chorobą wątroby.
Środki minimalizacji ryzyka	<p>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ChPL: punkty 4.4 i 4.8. ▪ Ulotka dla pacjenta: punkty 2 & 4. ▪ Zalecenia dotyczące monitorowania biochemii wątroby zawarte są w punkcie 4.4 ChPL ▪ Lek dostępny tylko na receptę. ▪ Przepisywany przez lekarzy z doświadczeniem w leczeniu HIV. <p>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka: Brak</p>
Dodatkowe działania w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii	Dodatkowe działania w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii: Prospektywne obserwacyjne badanie kohortowe w celu monitorowania hepatotoksyczności oraz przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z wątrobą wśród pacjentów rozpoczynających leczenie z zastosowaniem kabotegrawiru.
Potencjalne ryzyko stosowania: Błędy medyczne, w tym nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących leczenia	
Dowody na powiązanie ryzyka z lekiem	<p>W badaniach klinicznych, częstość odnotowanych błędów medycznych była niska, a te, które wystąpiły miały minimalny wpływ kliniczny na badanych. Istnieje możliwość wykrycia niektórych, ale nie wszystkich błędów w podawaniu lub dawkowaniu leku na podstawie badań klinicznych. Podobnie byłoby w praktyce klinicznej, ponieważ trudno jest prosto określić, czy podano nieprawidłową dawkę leku do wstrzyknięcia. Potencjalne ryzyko dla pacjentów z powodu błędów medycznych jest niskie, ponieważ skuteczność schematu CAB + RPV nie uległa zmianie w większości przypadków obserwowanych w dotychczasowych badaniach klinicznych.</p> <p>Badania z czynnikiem ludzkim (ang. <i>human factor studies</i>) były przeprowadzane przy wykorzystaniu reprezentatywnych handlowo zestawów produktów leczniczych, w tym reprezentatywnych fiolek produktów leczniczych, przeznaczonych do wprowadzenia na rynek urządzeń dostawczych i opakowań oraz</p>

Ryzyko	Dostępne dane
	<p>etykiety przeznaczonych do wprowadzenia do obrotu, włączając instrukcje stosowania dla dawek początkowych oraz dawek stosowanych w kontynuacji leczenia w schemacie leczenia skojarzonego (CAB + RPV) w symulowanych warunkach stosowania w celu dostarczenia dowodów odpowiedniego spełnienia wymagań użytkownika.</p> <p>Ryzyko nieprzestrzegania zaleceń oraz przerwania leczenia bez szybkiego wprowadzenia odpowiedniego, nowego schematu leczenia jest teoretyczne i nie mogło być oceniane w badaniach klinicznych.</p>
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	<p>Schemat CAB + RPV będzie początkowo nowy dla pracowników służby zdrowia. Leczenie obejmuje trzy etapy dawkowania: doustną fazę wprowadzającą, wprowadzającą fazę w postaci iniekcji domięśniowych, a następnie odpowiednią kontynuację leczenia w postaci iniekcji domięśniowych w zależności od przyjmowanego schematu (Q4W, Q8W), przy czym zarówno CAB, jak i RPV są podawane w postaci oddzielnych wstrzyknięć. Istnieje ryzyko podania niepełnego schematu, co może doprowadzić do suboptymalnych poziomów terapeutycznych. Leczenie przy zastosowaniu CAB LA + RPV LA nie powinno być rozpoczynane u pacjentów, u których nie występuje odpowiednia supresja oraz u pacjentów, którzy mogą nie przestrzegać schematu leczenia, ponieważ może to skutkować osiągnięciem suboptymalnych poziomów terapeutycznych.</p>
Środki minimalizacji ryzyka	<p>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ChPL: punkty 4.2 i 4.4. ▪ Ulotka dla pacjenta: punkty 2 & 3. ▪ Administrowany przez pracowników służby zdrowia. ▪ Różne kolory opakowań i logo dla każdej fazy leczenia. <p>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka: Brak</p>
Dodatkowe działania w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii	<p>Dodatkowe działania w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii:</p> <p>Prospektywne obserwacyjne badanie kohortowe u pacjentów rozpoczynających leczenie antyretrowirusowe z wykorzystaniem schematu CAB LA + RPV LA we współpracy z EuroSIDA (wykorzystanie leku, przestrzeganie zaleceń, efektywność i odporność): <i>A Prospective Observational Cohort Study in Patients initiating an ARV regimen of CAB+RPV LA in Collaboration with EuroSIDA</i></p>
Brakujące informacje: Stosowanie w ciąży	
Środki minimalizacji ryzyka	<p>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ChPL: punkt 4.6. ▪ Ulotka dla pacjenta: punkt 2. ▪ Lek dostępny tylko na receptę. ▪ Przepisywany przez lekarzy z doświadczeniem w leczeniu HIV. <p>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka: Brak</p>
Dodatkowe działania w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii	<p>Dodatkowe działania w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Antiretroviral Pregnancy Registry (APR)</i> ▪ <i>European Pregnancy and Paediatric HIV Cohort Collaboration (EPPICC)</i>

Plan rozwoju po wydaniu zezwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Vocabria® stosowanego w skojarzeniu z ryłpiwiryną [8]

Podmiot odpowiedzialny jest zobowiązany do przeprowadzenia następujących badań:

- 1) *A Prospective Observational Cohort Study in Patients initiating an ARV regimen of CAB+RPV LA in Collaboration with EuroSIDA* - podmiot odpowiedzialny przeprowadzi pięcioletnie badania nad stosowaniem leku w rzeczywistej praktyce klinicznej (ang. *real-world drug utilisation study, DUS*). To kohortowe badanie obserwacyjne ma na celu lepsze zrozumienie specyfiki populacji pacjentów

stosujących schematy leczenia zawierające kabotegrawir i (lub) ryłpiwirynę w długodziałających wstrzyknięciach w rutynowej praktyce klinicznej. W badaniu dokona się oceny wzorów zastosowania, współpracy pomiędzy lekarzem a pacjentem i skuteczności tych schematów leczenia po wprowadzeniu do obrotu; monitorowane będą przypadki wystąpienia oporności u pacjentów z niepowodzeniem wirusologicznym, u których dostępne będą wyniki badań oporności. Podmiot odpowiedzialny przedstawi cząstkowe wyniki badania w cyklu rocznym i wyniki końcowe do września 2026;

- 2) *COMBINE-2 for Cabotegravir + Rilpivirine LA Regimen: A Prospective Cohort Study to Monitor Effectiveness, Adherence and Resistance* - podmiot odpowiedzialny przeprowadzi prospektywne badanie kohortowe (badanie *COMBINE-2*) w celu zebrania danych do oceny skuteczności klinicznej, współpracy lekarza z pacjentem, trwałości działania przeciwretrowirusowego i zaprzestawania leczenia po rozpoczęciu długodziałającej terapii z zastosowaniem kabotegrawiru i ryłpiwiryny. W badaniu monitorowana będzie również oporność i odpowiedź na kolejne terapie przeciwretrowirusowe wdrożone u pacjentów, u których dokona się zmiany leczenia z długodziałającego schematu z zastosowaniem kabotegrawiru i ryłpiwiryny na inny schemat leczenia. Podmiot odpowiedzialny przedstawi cząstkowe wyniki badania w cyklu rocznym i wyniki końcowe do września 2026.

Inne badania w planie rozwoju po wydaniu zezwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Vocabria® stosowanego w skojarzeniu z ryłpiwiryną:

- 1) *A prospective observational cohort study to monitor for hepatotoxicity and regimen discontinuation due to liver related adverse events among patients initiating cabotegravir containing antiretroviral regimen;*
- 2) *European Pregnancy and Paediatric HIV Cohort Collaboration (EPPICC);*
- 3) *Study short name: Antiretroviral Pregnancy Registry (APR).*

Dodatkowo na stronie EMA zidentyfikowano informację, że produkt leczniczy Vocabria® podlega dodatkowemu monitorowaniu [9].

Dane o bezpieczeństwie zidentyfikowano również na stronie internetowej <http://www.vigiaccess.org/> [6], stanowiącej rekomendowaną przez WHO UMC, platformę zawierającą zestawienie zdarzeń niepożądanych raportowanych w ramach *WHO Programme for International Drug Monitoring* podczas stosowania zarejestrowanych leków. Zidentyfikowane informacje odnoszą się do oddzielnego stosowania kabotegrawiru oraz ryłpiwiryny. W celu ukazania pełnego profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Vocabria® podjęto decyzję o przedstawieniu danych związanych z oddzielnym stosowaniem kabotegrawiru oraz ryłpiwiryny.

Tabela 25. Zdarzenia niepożądane raportowane podczas stosowania kabotegrawiru [6]

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba raportowanych AEs
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	2
Zaburzenia w obrębie serca	2
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	3
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	18
Zaburzenia układu immunologicznego	2
Zakażenia i zarażenia	6
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	5

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba raportowanych AEs
Zaburzenia wyników laboratoryjnych	5
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	1
Zaburzenia układu nerwowego	7
Zaburzenia ciąży, porodu i okresu okołoporodowego	2
Zaburzenie psychiczne	14
Zaburzenia nerek i układu moczowego	1
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	2
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	3
Zaburzenia naczyniowe	1

Tabela 26. Zdarzenia niepożądane raportowane podczas stosowania ryłpiwiryny [6]

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba raportowanych AEs
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	257
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	43
Zaburzenia układu nerwowego	97
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	92
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	140
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	114
Zaburzenie psychiczne	113
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	42
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	24
Zaburzenia wyników laboratoryjnych	158
Zaburzenia układu immunologicznego	8
Choroby oczu	8
Problemy z produktem	8
Zaburzenia w obrębie serca	17
Zakażenia i zarażenia	95
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	4

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba raportowanych AEs
Zaburzenia naczyniowe	14
Zaburzenia ucha i błędnika	11
Zaburzenia w funkcjonowaniu społecznym	3
Zaburzenia metaboliczne i odżywiania	39
Procedury chirurgiczne i medyczne	24
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	14
Zaburzenia endokrynologiczne	5
Zaburzenia ciąży, porodu i okresu okołoporodowego	31
Zaburzenia nerek i układu moczowego	50
Zaburzenie wrodzone, rodzinne i genetyczne	15
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	11

Powyżej zostały zaprezentowane dane na temat bezpieczeństwa kabotegrawiru oraz ryłpiwiryny, aktualne na dzień 25. lutego 2021 r.

Natomiast na stronach FDA, Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA), WHO Uppsala Monitoring Centre oraz Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Vocabria® stosowanego w połączeniu z ryłpiwiryną.

10.4. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie badań LATTE oraz LATTE-2

W wyniku wyszukiwania dodatkowo zidentyfikowano badania z zastosowaniem kabotegrawiru stosowanego w połączeniu z ryłpiwiryną, które nie spełniają kryteriów włączenia do analizy głównej ze względu na nieadekwatną interwencję (badanie LATTE: CAB LA + RPV LA podawane w postaci doustnej) oraz nieadekwatny typ badania (II faza badania LATTE-2 oraz badania LATTE). Jednakże celem przedstawienia pełnych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji zdecydowano o ich uwzględnieniu w niniejszym rozdziale.

Szczegółowa charakterystyka badania LATTE oraz LATTE-2 została przedstawiona w Rozdziale 14.3.

Należy podkreślić iż w przypadku badań LATTE oraz LATTE-2, że przedstawiono ocenę najważniejszych, istotnych punktów końcowych. W przypadku wyników z badania LATTE-2 dla 256 tygodni odstąpiono od przeprowadzenia obliczeń statystycznych.

Dokładne dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 27. Bezpieczeństwo dla porównania CAB30+RPV vs. EFV + TDF/FTC lub ABC/3TC (LATTE), CAB LA+RPV LA Q4W vs. CAB LA+RPV LA Q8W vs. CAB + ABC/3TC oraz dla 256 tyg: CAB LA+RPV LA Q4W vs. CAB LA+RPV LA Q8W [pacjenci zrandomizowani] vs. CAB LA+RPV LA Q4W vs. CAB LA+RPV LA Q8W (pacjenci po przejściu z leczenia doustnego) (LATTE-2)

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)**	NNT/NNH (95% CI)**	Wartość p**		
Zdarzenia niepożądane ogółem	LATTE	96 tyg.	CAB30+RPV	60	55 (92)	0,37 (0,07; 1,97)	nd	0,24		
			EFV + TDF/FTC lub ABC/3TC	62	60 (97)					
Zdarzenia niepożądane ogółem	LATTE-2	96 tyg.	CAB LA+RPV LA Q4W	115	115 (100)	Q4W vs. CAB+ABC/3TC 7,37 (0,48; 113,27)	nd	0,15		
			CAB LA+RPV LA Q8W	115	115 (100)					
Zdarzenia niepożądane ≥3 stopnia	LATTE-2	96 tyg.	CAB + ABC/3TC	56	54 (96)	-	-	-		
			CAB LA+RPV LA Q8W [^]	115	39 (34)	-	-	-		
			CAB LA+RPV LA Q4W [^]	115	38 (33)	-	-	-		
			CAB LA+RPV LA Q8W ^{^^}	34	7 (21)	-	-	-		
			CAB LA+RPV LA Q4W ^{^^}	10	3 (30)	-	-	-		
			CAB LA+RPV LA Q8W [^]	115	31 (27)	-	-	-		
			CAB LA+RPV LA Q4W [^]	115	35 (30)	-	-	-		
			CAB LA+RPV LA Q8W ^{^^}	34	4 (12)	-	-	-		
			CAB LA+RPV LA Q4W ^{^^}	10	2 (20)	-	-	-		
			CAB LA+RPV LA Q8W [^]	115	4 (3)	-	-	-		
			CAB LA+RPV LA Q4W [^]	115	7 (6)	-	-	-		
			CAB LA+RPV LA Q8W ^{^^}	34	0	-	-	-		
			CAB LA+RPV LA Q4W ^{^^}	10	0	-	-	-		
			CAB LA+RPV LA Q8W [^]	115	25 (22)	-	-	-		
Ciężkie zdarzenia niepożądane	LATTE-2	256 tyg.	CAB LA+RPV LA Q4W [^]	115	27 (23)	-	-	-		
			CAB LA+RPV LA Q8W ^{^^}	34	6 (18)	-	-	-		
			CAB LA+RPV LA Q4W ^{^^}	10	1 (10)	-	-	-		
			CAB LA+RPV LA Q8W [^]	115	25 (22)	-	-	-		
			CAB LA+RPV LA Q4W [^]	115	27 (23)	-	-	-		
			CAB LA+RPV LA Q8W ^{^^}	34	6 (18)	-	-	-		
			CAB LA+RPV LA Q4W ^{^^}	10	1 (10)	-	-	-		
			CAB LA+RPV LA Q8W [^]	115	2 (2)	-	-	-		
			CAB LA+RPV LA Q4W [^]	115	5 (4)	-	-	-		
			CAB LA+RPV LA Q8W ^{^^}	34	0	-	-	-		
			CAB LA+RPV LA Q4W ^{^^}	10	0	-	-	-		
			CAB LA+RPV LA Q8W [^]	115	0	-	-	-		
			Zgony							

	CAB LA+RPV LA Q4W [^]	115	3 (3)*	-	-	-
	CAB LA+RPV LA Q8W ^{^^}	34	0	-	-	-
	CAB LA+RPV LA Q4W ^{^^}	10	0	-	-	-
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	CAB LA+RPV LA Q8W [^]	115	3 (3)#	-	-	-
	CAB LA+RPV LA Q4W [^]	115	20 (17)##	-	-	-
	CAB LA+RPV LA Q8W ^{^^}	34	1 (3)&	-	-	-
	CAB LA+RPV LA Q4W ^{^^}	10	1 (10)&&	-	-	-
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, wyłączając reakcje w miejscu wstrzyknięcia	CAB LA+RPV LA Q8W [^]	115	1 (1)	-	-	-
	CAB LA+RPV LA Q4W [^]	115	18 (16)	-	-	-
	CAB LA+RPV LA Q8W ^{^^}	34	1 (3)	-	-	-
	CAB LA+RPV LA Q4W ^{^^}	10	0	-	-	-
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania leczenia	CAB LA+RPV LA Q8W [^]	115	2 (2)	-	-	-
	CAB LA+RPV LA Q4W [^]	115	8 (7)	-	-	-
	CAB LA+RPV LA Q8W ^{^^}	34	0	-	-	-
	CAB LA+RPV LA Q4W ^{^^}	10	0	-	-	-
Ból w miejscu wstrzyknięcia ogółem	CAB LA+RPV LA Q4W	115	112 (97)	-	-	-
	CAB LA+RPV LA Q8W	115	110 (96)	-	-	-
	CAB + ABC/3TC	56	nd	-	-	-
	CAB LA+RPV LA Q4W	115	6 (5)	-	-	-
Ból w miejscu wstrzyknięcia ≥3 stopnia	CAB LA+RPV LA Q8W	115	8 (7)	-	-	-
	CAB + ABC/3TC	56	nd	-	-	-
	CAB LA+RPV LA Q4W	115	36 (31)	-	-	-
	CAB LA+RPV LA Q8W	115	29 (25)	-	-	-
Guzeł w miejscu wstrzyknięcia	CAB + ABC/3TC	56	nd	-	-	-
	CAB LA+RPV LA Q4W	115	1 (<1)	-	-	-
	CAB LA+RPV LA Q8W	115	1 (<1)	-	-	-
	CAB + ABC/3TC	56	nd	-	-	-
Stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia	CAB LA+RPV LA Q4W	115	25 (22)	-	-	-
	CAB LA+RPV LA Q8W	115	29 (25)	-	-	-
	CAB + ABC/3TC	56	nd	-	-	-
	CAB + ABC/3TC	56	nd	-	-	-

96 tyg.

Stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia ≥3 stopnia	CAB LA+RPV LA Q4W	115	0 (0)	-	-	-
	CAB LA+RPV LA Q8W	115	1 (<1)	-	-	-
	CAB + ABC/3TC	56	nd	-	-	-
Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia	CAB LA+RPV LA Q4W	115	34 (30)	-	-	-
	CAB LA+RPV LA Q8W	115	29 (25)	-	-	-
	CAB + ABC/3TC	56	nd	-	-	-
Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia ≥3 stopnia	CAB LA+RPV LA Q4W	115	0 (0)	-	-	-
	CAB LA+RPV LA Q8W	115	1 (<1)	-	-	-
	CAB + ABC/3TC	56	nd	-	-	-
Świąd w miejscu wstrzyknięcia	CAB LA+RPV LA Q4W	115	33 (29)	-	-	-
	CAB LA+RPV LA Q8W	115	25 (22)	-	-	-
	CAB + ABC/3TC	56	nd	-	-	-
Świąd w miejscu wstrzyknięcia ≥3 stopnia	CAB LA+RPV LA Q4W	115	0 (0)	-	-	-
	CAB LA+RPV LA Q8W	115	0 (0)	-	-	-
	CAB + ABC/3TC	56	nd	-	-	-
Uczucie ciepła w miejscu wstrzyknięcia	CAB LA+RPV LA Q4W	115	21 (18)	-	-	-
	CAB LA+RPV LA Q8W	115	23 (20)	-	-	-
	CAB + ABC/3TC	56	nd	-	-	-
Uczucie ciepła w miejscu wstrzyknięcia ≥3 stopnia	CAB LA+RPV LA Q4W	115	0 (0)	-	-	-
	CAB LA+RPV LA Q8W	115	1 (<1)	-	-	-
	CAB + ABC/3TC	56	nd	-	-	-
Siniak w miejscu wstrzyknięcia	CAB LA+RPV LA Q4W	115	14 (12)	-	-	-
	CAB LA+RPV LA Q8W	115	20 (17)	-	-	-
	CAB + ABC/3TC	56	nd	-	-	-
Siniak w miejscu wstrzyknięcia ≥3 stopnia	CAB LA+RPV LA Q4W	115	0 (0)	-	-	-
	CAB LA+RPV LA Q8W	115	0 (0)	-	-	-
	CAB + ABC/3TC	56	nd	-	-	-
Rumień w miejscu wstrzyknięcia	CAB LA+RPV LA Q4W	115	19 (17)	-	-	-
	CAB LA+RPV LA Q8W	115	13 (11)	-	-	-
	CAB + ABC/3TC	56	nd	-	-	-
Rumień w miejscu wstrzyknięcia ≥3 stopnia	CAB LA+RPV LA Q4W	115	0 (0)	-	-	-
	CAB LA+RPV LA Q8W	115	1 (<1)	-	-	-
	CAB + ABC/3TC	56	nd	-	-	-
Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące u ≥5% chorych w którejkolwiek z grup (wylączając reakcje w miejscu wstrzyknięcia)						
Zapalenie błony śluzowej i gardła	LATTE	96 tyg.				
	CAB30+RPV	60	6 (10)			
	EFV + TDF/FTC lub ABC/3TC	62	6 (10)	1,04 (0,32; 3,42)	nd	0,95

LATTE-2	CAB LA+RPV LA Q4W	115	39 (34)	Q4W vs. CAB+ABC/3TC 0,79 (0,41; 1,54)	nd	0,49
	CAB LA+RPV LA Q8W	115	35 (30)	Q8W vs. CAB+ABC/3TC 0,68 (0,35; 1,32)	nd	0,25
LATTE	CAB + ABC/3TC	56	22 (39)	-	-	-
	CAB30+RPV EFV + TDF/FTC lub ABC/3TC	60 62	17 (28) 12 (19)	1,65 (0,71; 3,83)	nd	0,25
LATTE-2	CAB LA+RPV LA Q4W	115	13 (11)	Q4W vs. CAB+ABC/3TC 0,89 (0,34; 2,38)	nd	0,82
	CAB LA+RPV LA Q8W	115	23 (20)	Q8W vs. CAB+ABC/3TC 1,75 (0,70; 4,37)	nd	0,23
LATTE-2	CAB + ABC/3TC	56	7 (13)	-	-	-
	CAB LA+RPV LA Q4W	115	11 (10)	Q4W vs. CAB+ABC/3TC 0,88 (0,31; 2,52)	nd	0,81
LATTE-2	CAB LA+RPV LA Q8W	115	6 (5)	Q8W vs. CAB+ABC/3TC 0,46 (0,14; 1,49)	nd	0,20
	CAB + ABC/3TC	56	6 (11)	-	-	-
LATTE	CAB30+RPV	60	13 (22)	-	-	-
	EFV + TDF/FTC lub ABC/3TC	62	7 (11)	2,17 (0,80; 5,90)	nd	0,13
LATTE-2	CAB LA+RPV LA Q4W	115	27 (23)	Q4W vs. CAB+ABC/3TC 0,92 (0,44; 1,94)	nd	0,83
	CAB LA+RPV LA Q8W	115	29 (25)	Q8W vs. CAB+ABC/3TC 1,01 (0,48; 2,11)	nd	0,98
LATTE	CAB + ABC/3TC	56	14 (25)	-	-	-
	CAB30+RPV EFV + TDF/FTC lub ABC/3TC	60 62	14 (23) 12 (19)	1,27 (0,53; 3,02)	nd	0,59
LATTE-2	CAB LA+RPV LA Q4W	115	32 (28)	Q4W vs. CAB+ABC/3TC 1,58 (0,73; 3,42)	nd	0,25
	CAB LA+RPV LA Q8W	115	27 (23)	Q8W vs. CAB+ABC/3TC 1,26 (0,57; 2,76)	nd	0,57
LATTE	CAB + ABC/3TC	56	11 (20)	-	-	-
	CAB30+RPV EFV + TDF/FTC lub ABC/3TC	60 62	5 (8) 6 (10)	0,85 (0,25; 2,94)	nd	0,80

LATTE-2	CAB LA+RPV LA Q4W	115	13 (11)	Q4W vs. CAB+ABC/3TC 0,59 (0,24; 1,43)	nd	0,24
	CAB LA+RPV LA Q8W	115	15 (13)	Q8W vs. CAB+ABC/3TC 0,69 (0,29; 1,65)	nd	0,41
	CAB + ABC/3TC	56	10 (18)	-	-	-
Grypa	CAB LA+RPV LA Q4W	115	16 (14)	Q4W vs. CAB+ABC/3TC 4,36 (0,97; 19,69)	nd	0,055
	CAB LA+RPV LA Q8W	115	6 (5)	Q8W vs. CAB+ABC/3TC 1,49 (0,29; 7,61)	nd	0,63
	CAB + ABC/3TC	56	2 (4)	-	-	-
LATTE	CAB30+RPV	60	6 (10)	-	-	-
	EFV + TDF/FTC lub ABC/3TC	62	8 (13)	0,75 (0,24; 2,31)	nd	0,62
	CAB LA+RPV LA Q4W	115	13 (11)	Q4W vs. CAB+ABC/3TC 0,89 (0,33; 2,38)	nd	0,82
Kaszel	CAB LA+RPV LA Q8W	115	11 (10)	Q8W vs. CAB+ABC/3TC 0,74 (0,27; 2,03)	nd	0,56
	CAB + ABC/3TC	56	7 (13)	-	-	-
	CAB LA+RPV LA Q4W	115	16 (14)	Q4W vs. CAB+ABC/3TC 2,86 (0,80; 10,24)	nd	0,11
Gorączka	CAB LA+RPV LA Q8W	115	16 (14)	Q4W vs. CAB+ABC/3TC 2,86 (0,80; 10,24)	nd	0,11
	CAB + ABC/3TC	56	3 (5)	-	-	-
	CAB30+RPV	60	8 (13)	-	-	-
LATTE	EFV + TDF/FTC lub ABC/3TC	62	11 (18)	0,71 (0,27; 1,92)	nd	0,50
	CAB LA+RPV LA Q4W	115	14 (12)	Q4W vs. CAB+ABC/3TC 1,80 (0,56; 5,75)	nd	0,32
	CAB LA+RPV LA Q8W	115	14 (12)	Q4W vs. CAB+ABC/3TC 1,80 (0,56; 5,75)	nd	0,32
Zmęczenie	CAB + ABC/3TC	56	4 (7)	-	-	-
	CAB30+RPV	60	12 (20)	-	-	-
	EFV + TDF/FTC lub ABC/3TC	62	13 (21)	0,94 (0,39; 2,27)	nd	0,90
Nudności	CAB LA+RPV LA Q4W	115	18 (16)	Q4W vs. CAB+ABC/3TC 0,97 (0,40; 2,32)	nd	0,94

		CAB LA+RPV LA Q8W	115	16 (14)	Q8W vs. CAB+ABC/3TC 0,84 (0,35; 2,05)	nd	0,71
		CAB + ABC/3TC	56	9 (16)	-	-	-
Wymioty	LATTE	CAB30+RPV	60	7 (12)	2,60 (0,64; 10,56)	nd	0,18
		EFV + TDF/FTC lub ABC/3TC	62	3 (5)			
Zawroty głowy	LATTE	CAB30+RPV	60	7 (12)	0,32 (0,12; 0,84)	6 (4; 34)	0,02
		EFV + TDF/FTC lub ABC/3TC	62	18 (29)			
	LATTE	CAB30+RPV	60	0 (0)	0,33 (0,01; 8,45)	nd	0,50
		EFV + TDF/FTC lub ABC/3TC	62	1 (2)			
Nieżyt żołądka i jelit	LATTE-2	CAB LA+RPV LA Q4W	115	15 (13)	Q4W vs. CAB+ABC/3TC 1,25 (0,46; 3,42)	nd	0,66
		CAB LA+RPV LA Q8W	115	14 (12)	Q8W vs. CAB+ABC/3TC 1,16 (0,42; 3,19)	nd	0,78
		CAB + ABC/3TC	56	6 (11)	-	-	-
Zapalenie gardła	LATTE-2	CAB LA+RPV LA Q4W	115	8 (7)	Q4W vs. CAB+ABC/3TC 0,76 (0,24; 2,45)	nd	0,65
		CAB LA+RPV LA Q8W	115	12 (10)	Q8W vs. CAB+ABC/3TC 1,19 (0,40; 3,56)	nd	0,76
		CAB + ABC/3TC	56	5 (9)	-	-	-
Niezwykłe sny	LATTE	CAB30+RPV	60	5 (8)	0,29 (0,10; 0,84)	7 (4; 38)	0,02
		EFV + TDF/FTC lub ABC/3TC	62	15 (24)			
	LATTE	CAB30+RPV	60	7 (12)	0,41 (0,16; 1,10)	nd	0,08
		EFV + TDF/FTC lub ABC/3TC	62	15 (24)			
Bezsennaść	LATTE-2	CAB LA+RPV LA Q4W	115	13 (11)	Q4W vs. CAB+ABC/3TC 1,66 (0,51; 5,34)	nd	0,40
		CAB LA+RPV LA Q8W	115	12 (10)	Q8W vs. CAB+ABC/3TC 1,51 (0,47; 4,93)	nd	0,49
		CAB + ABC/3TC	56	4 (7)	-	-	-
	LATTE	CAB30+RPV	60	7 (12)	0,89 (0,30; 2,63)	nd	0,84
		EFV + TDF/FTC lub ABC/3TC	62	8 (13)			
Zapalenie oskrzeli	LATTE	CAB30+RPV	60	7 (12)	1,92 (0,53; 6,91)	nd	0,32

		EFV + TDF/FTC lub ABC/3TC	62	4 (6)			
LATTE-2		CAB LA+RPV LA Q4W	115	12 (10)	Q4W vs. CAB+ABC/3TC 0,97 (0,34; 2,74)	nd	0,96
		CAB LA+RPV LA Q8W	115	12 (10)	Q4W vs. CAB+ABC/3TC 0,97 (0,34; 2,74)	nd	0,96
Depresja	LATTE	CAB + ABC/3TC	56	6 (11)	-	-	-
		CAB30+RPV	60	6 (10)	1,61 (0,43; 6,02)	nd	0,48
Kłosa	LATTE	EFV + TDF/FTC lub ABC/3TC	62	4 (6)			
		CAB30+RPV	60	3 (5)	0,76 (0,16; 3,56)	nd	0,73
LATTE-2		EFV + TDF/FTC lub ABC/3TC	62	4 (6)			
		CAB LA+RPV LA Q4W	115	11 (10)	Q4W vs. CAB+ABC/3TC 0,88 (0,31; 2,52)	nd	0,81
LATTE		CAB LA+RPV LA Q8W	115	17 (15)	Q8W vs. CAB+ABC/3TC 1,45 (0,54; 3,89)	nd	0,47
		CAB + ABC/3TC	56	6 (11)	-	-	-
Ból brzucha	LATTE	CAB30+RPV	60	4 (7)	4,36 (0,47; 40,16)	nd	0,19
		EFV + TDF/FTC lub ABC/3TC	62	1 (2)			
Zapalenie zatok	LATTE	CAB30+RPV	60	2 (3)	0,50 (0,09; 2,84)	nd	0,43
		EFV + TDF/FTC lub ABC/3TC	62	4 (6)			
Ból jamy ustnej i gardła	LATTE	CAB30+RPV	60	6 (10)	3,33 (0,65; 17,22)	nd	0,15
		EFV + TDF/FTC lub ABC/3TC	62	2 (3)			
Ból stawów	LATTE-2	CAB LA+RPV LA Q4W	115	10 (9)	Q4W vs. CAB+ABC/3TC 1,24 (0,37; 4,14)	nd	0,73
		CAB LA+RPV LA Q8W	115	12 (10)	Q8W vs. CAB+ABC/3TC 1,51 (0,47; 4,93)	nd	0,49
Kłtykiny kończyste	LATTE-2	CAB + ABC/3TC	56	4 (7)	-	-	-
		CAB LA+RPV LA Q4W	115	11 (10)	Q4W vs. CAB+ABC/3TC 2,82 (0,61; 13,35)	nd	0,18
Astenia	LATTE-2	CAB LA+RPV LA Q8W	115	9 (8)	Q8W vs. CAB+ABC/3TC 2,29 (0,48; 10,98)	nd	0,30
		CAB + ABC/3TC	56	2 (4)	-	-	-
		CAB LA+RPV LA Q4W	115	10 (9)	Q4W vs. CAB+ABC/3TC	nd	0,16

					0,50 (0,19; 1,30)		
	CAB LA+RPV LA Q8W	115	7 (6)	Q8W vs. CAB+ABC/3TC	11 (5; 197)	0,04	
	CAB + ABC/3TC	56	9 (16)			-	
Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem#							
LATTE	CAB30+RPV	60	32 (53)				
	EFV + TDF/FTC lub ABC/3TC	62	42 (68)		0,54 (0,26; 1,14)	nd	0,11
Zdarzenia niepożądane ogółem	CAB LA+RPV LA Q4W	115	113 (98)	Q4W vs. CAB+ABC/3TC	2 (2; 3)	<0,001	
	CAB LA+RPV LA Q8W	115	110 (96)	Q8W vs. CAB+ABC/3TC	2 (2; 3)	<0,001	
	CAB + ABC/3TC	56	21 (38)			-	
AEs w stopniu nasilenia ≥3	CAB LA+RPV LA Q4W	115	10 (9)	Q4W vs. CAB+ABC/3TC	nd	0,12	
	CAB LA+RPV LA Q8W	115	10 (9)	Q4W vs. CAB+ABC/3TC	nd	0,12	
	CAB + ABC/3TC	56	1 (2)			-	
Ból w miejscu wstrzyknięcia ogółem	CAB LA+RPV LA Q4W	115	112 (97)			-	
	CAB LA+RPV LA Q8W	115	109 (95)			-	
	CAB + ABC/3TC	56	nd			-	
Ból w miejscu wstrzyknięcia ≥3 stopnia	CAB LA+RPV LA Q4W	115	6 (5)			-	
	CAB LA+RPV LA Q8W	115	8 (7)			-	
	CAB + ABC/3TC	56	nd			-	
Guzeł w miejscu wstrzyknięcia ogółem	CAB LA+RPV LA Q4W	115	35 (30)			-	
	CAB LA+RPV LA Q8W	115	29 (25)			-	
	CAB + ABC/3TC	56	nd			-	
Guzeł w miejscu wstrzyknięcia ≥3 stopnia	CAB LA+RPV LA Q4W	115	1 (<1)			-	
	CAB LA+RPV LA Q8W	115	1 (<1)			-	
	CAB + ABC/3TC	56	nd			-	
LATTE-2	CAB LA+RPV LA Q4W	115	25 (22)			-	

Stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia	CAB LA+RPV LA Q8W	115	28 (24)	-	-	-
	CAB + ABC/3TC	56	nd	-	-	-
Stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia ≥ 3 stopnia <i>LATTE-2</i>	CAB LA+RPV LA Q4W	115	0 (0)	-	-	-
	CAB LA+RPV LA Q8W	115	1 (<1)	-	-	-
	CAB + ABC/3TC	56	nd	-	-	-
Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia <i>LATTE-2</i>	CAB LA+RPV LA Q4W	115	34 (30)	-	-	-
	CAB LA+RPV LA Q8W	115	29 (25)	-	-	-
Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia ≥ 3 stopnia <i>LATTE-2</i>	CAB + ABC/3TC	56	nd	-	-	-
	CAB LA+RPV LA Q4W	115	0 (0)	-	-	-
	CAB LA+RPV LA Q8W	115	1 (<1)	-	-	-
Świąd w miejscu wstrzyknięcia <i>LATTE-2</i>	CAB + ABC/3TC	56	nd	-	-	-
	CAB LA+RPV LA Q4W	115	33 (29)	-	-	-
Świąd w miejscu wstrzyknięcia ≥ 3 stopnia <i>LATTE-2</i>	CAB LA+RPV LA Q8W	115	24 (21)	-	-	-
	CAB + ABC/3TC	56	nd	-	-	-
	CAB LA+RPV LA Q4W	115	0 (0)	-	-	-
Uczucie ciepła w miejscu wstrzyknięcia <i>LATTE-2</i>	CAB LA+RPV LA Q8W	115	0 (0)	-	-	-
	CAB + ABC/3TC	56	nd	-	-	-
Uczucie ciepła w miejscu wstrzyknięcia ≥ 3 stopnia <i>LATTE-2</i>	CAB LA+RPV LA Q4W	115	21 (18)	-	-	-
	CAB LA+RPV LA Q8W	115	22 (19)	-	-	-
	CAB + ABC/3TC	56	nd	-	-	-
Siniak w miejscu wstrzyknięcia <i>LATTE-2</i>	CAB LA+RPV LA Q4W	115	0 (0)	-	-	-
	CAB LA+RPV LA Q8W	115	1 (<1)	-	-	-
<i>LATTE-2</i>	CAB + ABC/3TC	56	nd	-	-	-
	CAB LA+RPV LA Q4W	115	14 (12)	-	-	-
<i>LATTE-2</i>	CAB LA+RPV LA Q8W	115	19 (17)	-	-	-
	CAB + ABC/3TC	56	nd	-	-	-
<i>LATTE-2</i>	CAB LA+RPV LA Q4W	115	0 (0)	-	-	-
	CAB LA+RPV LA Q8W	115	0 (0)	-	-	-

Siniak w miejscu wstrzyknięcia ≥3 stopnia		CAB LA+RPV LA Q8W	115	0 (0)	-	-	-
		CAB + ABC/3TC	56	nd	-	-	-
Rumień w miejscu wstrzyknięcia	LATTE-2	CAB LA+RPV LA Q4W	115	19 (17)	-	-	-
		CAB LA+RPV LA Q8W	115	12 (10)	-	-	-
		CAB + ABC/3TC	56	nd	-	-	-
Rumień w miejscu wstrzyknięcia ≥3 stopnia	LATTE-2	CAB LA+RPV LA Q4W	115	0 (0)	-	-	-
		CAB LA+RPV LA Q8W	115	1 (<1)	-	-	-
Przebarwienie w miejscu wstrzyknięcia	LATTE-2	CAB + ABC/3TC	56	nd	-	-	-
		CAB LA+RPV LA Q4W	115	6 (5)	-	-	-
		CAB LA+RPV LA Q8W	115	3 (3)	-	-	-
Przebarwienie w miejscu wstrzyknięcia ≥3 stopnia	LATTE-2	CAB + ABC/3TC	56	nd	-	-	-
		CAB LA+RPV LA Q4W	115	0 (0)	-	-	-
		CAB LA+RPV LA Q8W	115	0 (0)	-	-	-
Ból głowy	LATTE	CAB + ABC/3TC	56	nd	-	-	-
		CAB30+RPV	60	8 (13)	3,03 (0,76; 12,01)	nd	0,12
Ból głowy	LATTE-2	EFV + TDF/FTC lub ABC/3TC	62	3 (5)	-	-	-
		CAB LA+RPV LA Q4W	115	7 (6)	Q4W vs. CAB+ABC/3TC 0,84 (0,24; 3,01)	nd	0,79
		CAB LA+RPV LA Q8W	115	6 (5)	Q8W vs. CAB+ABC/3TC 0,72 (0,19; 2,65)	nd	0,62
Ból głowy ≥3 stopnia	LATTE-2	CAB + ABC/3TC	56	4 (7)	-	-	-
		CAB LA+RPV LA Q4W	115	0 (0)	-	-	-
Biegunka	LATTE	CAB LA+RPV LA Q8W	115	0 (0)	-	-	-
		CAB + ABC/3TC	56	0 (0)	-	-	-
Gorączka	LATTE-2	CAB30+RPV	60	9 (15)	3,47 (0,89; 13,51)	nd	0,07
		EFV + TDF/FTC lub ABC/3TC	62	3 (5)	-	-	-
		CAB LA+RPV LA Q4W	115	7 (6)	Q4W vs. CAB+ABC/3TC 12,14 (0,36; 407,04)	nd	0,16
		CAB LA+RPV LA Q8W	115	5 (4)	Q8W vs. CAB+ABC/3TC	nd	0,23

					8,82 (0,26; 302,96)		
Gorączka ≥ 3 stopnia	LATTE-2	CAB + ABC/3TC	56	0 (0)	-	-	-
		CAB LA+RPV LA Q4W	115	0 (0)	-	-	-
		CAB LA+RPV LA Q8W	115	0 (0)	-	-	-
		CAB + ABC/3TC	56	0 (0)	-	-	-
Zmęczenie	LATTE	CAB30+RPV	60	4 (7)			
		EFV + TDF/FTC lub ABC/3TC	62	9 (15)	0,42 (0,12; 1,45)	nd	0,17
Zawroty głowy	LATTE	CAB30+RPV	60	5 (8)			
		EFV + TDF/FTC lub ABC/3TC	62	14 (23)	0,31 (0,11; 0,93)	8 (4; 81)	0,04
Niezwyczajne sny	LATTE	CAB30+RPV	60	4 (7)			
		EFV + TDF/FTC lub ABC/3TC	62	13 (21)	0,27 (0,08; 0,88)	7 (4; 54)	0,03
Nudności	LATTE	CAB30+RPV	60	10 (17)			
		EFV + TDF/FTC lub ABC/3TC	62	9 (15)	1,18 (0,44; 3,14)	nd	0,74
Nudności	LATTE-2	CAB LA+RPV LA Q4W	115	12 (10)	Q4W vs. CAB+ABC/3TC	nd	0,76
		CAB LA+RPV LA Q8W	115	8 (7)	0,76 vs. CAB+ABC/3TC	nd	0,65
Nudności ≥ 3 stopnia	LATTE-2	CAB + ABC/3TC	56	5 (9)	-	-	-
		CAB LA+RPV LA Q4W	115	0 (0)	-	-	-
		CAB LA+RPV LA Q8W	115	0 (0)	-	-	-
		CAB + ABC/3TC	56	0 (0)	-	-	-
Bezsenność	LATTE	CAB30+RPV	60	4 (7)			
		EFV + TDF/FTC lub ABC/3TC	62	9 (15)	0,42 (0,12; 1,45)	nd	0,17
Senność	LATTE	CAB30+RPV	60	0 (0)			
		EFV + TDF/FTC lub ABC/3TC	62	3 (5)	0,14 (0,01; 2,79)	nd	0,20
Wysypka	LATTE	CAB30+RPV	60	1 (2)			
		EFV + TDF/FTC lub ABC/3TC	62	6 (10)	0,16 (0,02; 1,36)	nd	0,09
Wysypka płamkowa	LATTE	CAB30+RPV	60	0 (0)	0,14 (0,01; 2,79)	nd	0,20

		EFV + TDF/FTC lub ABC/3TC	62	3 (5)			
		CAB30+RPV	60	4 (7)			
Wymioty	LATTE	EFV + TDF/FTC lub ABC/3TC	62	2 (3)	2,14 (0,38; 12,16)	nd	0,39
		CAB30+RPV	60	1 (2)	3,08 (0,13; 75,91)	nd	0,49
		EFV + TDF/FTC lub ABC/3TC	62	0 (0)			
		CAB30+RPV	60	3 (5)	3,21 (0,33; 31,76)	nd	0,32
		EFV + TDF/FTC lub ABC/3TC	62	1 (2)			
		CAB30+RPV	60	1 (2)	3,08 (0,13; 75,91)	nd	0,49
		EFV + TDF/FTC lub ABC/3TC	62	0 (0)			
		CAB LA+RPV LA Q4W	115	6 (5)	Q4W vs. CAB+ABC/3TC 3,03 (0,36; 25,78)	nd	0,31
		CAB LA+RPV LA Q8W	115	1 (<1)	Q8W vs. CAB+ABC/3TC 0,48 (0,03; 7,86)	nd	0,61
		CAB + ABC/3TC	56	1 (2)	-	-	-
		CAB LA+RPV LA Q4W	115	0 (0)	-	-	-
		CAB LA+RPV LA Q8W	115	0 (0)	-	-	-
		CAB + ABC/3TC	56	0 (0)	-	-	-
		CAB LA+RPV LA Q4W	115	3 (3)	Q4W vs. CAB+ABC/3TC 0,47 (0,09; 2,42)	nd	0,37
		CAB LA+RPV LA Q8W	115	2 (2)	Q8W vs. CAB+ABC/3TC 0,31 (0,05; 1,93)	nd	0,21
		CAB + ABC/3TC	56	3 (5)	-	-	-
		CAB LA+RPV LA Q4W	115	0 (0)	-	-	-
		CAB LA+RPV LA Q8W	115	0 (0)	-	-	-
		CAB + ABC/3TC	56	0 (0)	-	-	-
Utrata pacjentów z badania/leczenia							
		CAB30+RPV	60	12 (20)			
		EFV + TDF/FTC lub ABC/3TC	62	21 (34)	0,49 (0,21; 1,11)	nd	0,09
		CAB LA+RPV LA Q4W	115	11 (9,6)	Q4W vs. CAB+ABC/3TC 0,88 (0,31; 2,52)	nd	0,81
		CAB LA+RPV LA Q8W	115	11 (9,6)			
		CAB + ABC/3TC	56	0 (0)			
		CAB30+RPV	60	12 (20)			
		EFV + TDF/FTC lub ABC/3TC	62	21 (34)	0,49 (0,21; 1,11)	nd	0,09
		CAB LA+RPV LA Q4W	115	11 (9,6)	Q4W vs. CAB+ABC/3TC 0,88 (0,31; 2,52)	nd	0,81
		CAB LA+RPV LA Q8W	115	11 (9,6)			
		CAB + ABC/3TC	56	0 (0)			
		CAB30+RPV	60	12 (20)			
		EFV + TDF/FTC lub ABC/3TC	62	21 (34)	0,49 (0,21; 1,11)	nd	0,09
		CAB LA+RPV LA Q4W	115	11 (9,6)	Q4W vs. CAB+ABC/3TC 0,88 (0,31; 2,52)	nd	0,81
		CAB LA+RPV LA Q8W	115	11 (9,6)			
		CAB + ABC/3TC	56	0 (0)			
		CAB30+RPV	60	12 (20)			
		EFV + TDF/FTC lub ABC/3TC	62	21 (34)	0,49 (0,21; 1,11)	nd	0,09
		CAB LA+RPV LA Q4W	115	11 (9,6)	Q4W vs. CAB+ABC/3TC 0,88 (0,31; 2,52)	nd	0,81
		CAB LA+RPV LA Q8W	115	11 (9,6)			
		CAB + ABC/3TC	56	0 (0)			

	CAB LA+RPV LA Q8W	115	4 (3,5)	Q8W vs. CAB+ABC/3TC 0,30 (0,08; 1,11)	nd	0,07
	CAB + ABC/3TC	56	6 (10,7)	-	-	-
	CAB LA+RPV LA Q4W	104	3 (2,9)	Q4W vs. CAB+ABC/3TC 0,47 (0,09; 2,39)	nd	0,36
48-96 tyg	CAB LA+RPV LA Q8W	111	1 (0,9)	Q8W vs. CAB+ABC/3TC 0,14 (0,01; 1,40)	nd	0,10
	CAB + ABC/3TC	50	3 (6)	-	-	-
	CAB LA+RPV LA Q8W [^]	107	6 (5,6)	-	-	-
	CAB LA+RPV LA Q4W [^]	101	17 (16,8)	-	-	-
256 tyg.	CAB LA+RPV LA Q8W ^{^^}	34	2 (5,9)	-	-	-
	CAB LA+RPV LA Q4W ^{^^}	10	1 (10)	-	-	-
	CAB30+RPV	60	1 (1,7)	0,10 (0,01; 0,81)	8 (5; 33)	0,03
LATTE	EFV + TDF/FTC lub ABC/3TC	62	9 (14,5)	-	-	-
96 tyg.	CAB LA+RPV LA Q4W	115	7 (6,1)	Q4W vs. CAB+ABC/3TC 3,56 (0,43; 29,71)	nd	0,24
0-48 tyg	CAB LA+RPV LA Q8W	115	1 (0,9)	Q8W vs. CAB+ABC/3TC 0,48 (0,03; 7,86)	nd	0,61
	CAB + ABC/3TC	56	1 (1,8)	-	-	-
	CAB LA+RPV LA Q4W	104	1 (1)	Q4W vs. CAB+ABC/3TC 2,50 (0,06; 109,02)	nd	0,63
LATTE-2	CAB LA+RPV LA Q8W	111	0 (0)	-	-	-
48-96 tyg	CAB + ABC/3TC	50	0 (0)	-	-	-
	CAB LA+RPV LA Q8W [^]	107	1 (0,9)	-	-	-
	CAB LA+RPV LA Q4W [^]	101	10 (9,9)	-	-	-
256 tyg.	CAB LA+RPV LA Q8W ^{^^}	34	1 (2,9)	-	-	-
	CAB LA+RPV LA Q4W ^{^^}	10	1 (10)	-	-	-
	CAB30+RPV	60	2 (3,3)	0,39 (0,07; 2,11)	nd	0,28
LATTE	EFV + TDF/FTC lub ABC/3TC	62	5 (8,1)	-	-	-
96 tyg.	CAB LA+RPV LA Q4W	115	0 (0)	Q4W vs. CAB+ABC/3TC 0,24 (0,01; 4,63)	nd	0,35
LATTE-2	CAB LA+RPV LA Q8W	115	0 (0)	-	-	-

Z powodu AEs

Z powodu braku skuteczności leczenia

	CAB LA+RPV LA Q8W	115	1 (0,9)	Q4W vs. CAB+ABC/3TC 0,24 (0,01; 4,63)	nd	0,35
	CAB + ABC/3TC	56	1 (1,8)	-	-	-
48-96 tyg	CAB LA+RPV LA Q4W	104	0 (0)	-	-	-
	CAB LA+RPV LA Q8W	111	0 (0)	-	-	-
	CAB + ABC/3TC	50	0 (0)	-	-	-
	CAB LA+RPV LA Q8W [^]	107	0 (0)	-	-	-
	CAB LA+RPV LA Q4W [^]	101	0 (0)	-	-	-
256 tyg.	CAB LA+RPV LA Q8W ^{^^}	34	1 (2,9)	-	-	-
	CAB LA+RPV LA Q4W ^{^^}	10	0 (0)	-	-	-
	CAB30+RPV	60	4 (6,7)	4,36 (0,47; 40,16)	nd	0,19
LATTE	EFV + TDF/FTC lub ABC/3TC	62	1 (1,6)	-	-	-
96 tyg.	CAB LA+RPV LA Q4W	115	1 (0,9)	Q4W vs. CAB+ABC/3TC 0,24 (0,02; 2,67)	nd	0,24
0-48 tyg	CAB LA+RPV LA Q8W	115	1 (0,9)	Q4W vs. CAB+ABC/3TC 0,24 (0,02; 2,67)	nd	0,24
	CAB + ABC/3TC	56	2 (3,6)	-	-	-
	CAB LA+RPV LA Q4W	104	2 (1,9)	Q4W vs. CAB+ABC/3TC 0,31 (0,05; 1,90)	nd	0,20
LATTE-2	CAB LA+RPV LA Q8W	111	1 (0,9)	Q8W vs. CAB+ABC/3TC 0,14 (0,01; 1,40)	nd	0,10
48-96 tyg	CAB + ABC/3TC	50	3 (6)	-	-	-
	CAB LA+RPV LA Q8W [^]	107	3 (2,8)	-	-	-
	CAB LA+RPV LA Q4W [^]	101	4 (4)	-	-	-
256 tyg.	CAB LA+RPV LA Q8W ^{^^}	34	0 (0)	-	-	-
	CAB LA+RPV LA Q4W ^{^^}	10	0 (0)	-	-	-
	CAB30+RPV	60	2 (3,3)	0,39 (0,07; 2,11)	nd	0,28
LATTE	EFV + TDF/FTC lub ABC/3TC	62	5 (8,1)	-	-	-
96 tyg.	CAB LA+RPV LA Q4W	115	0 (0)	Q4W vs. CAB+ABC/3TC 0,24 (0,01; 4,63)	nd	0,35
LATTE-2	CAB LA+RPV LA Q8W	115	0 (0)	Q4W vs. CAB+ABC/3TC	nd	0,35

Z powodu wycofania zgody przez pacjenta

Utrata pacjentów z okresu follow-up

					0,24 (0,01; 4,63)	
		CAB + ABC/3TC	56	1 (1,8)	-	-
		CAB LA+RPV LA Q4W	104	0 (0)	-	-
	48-96 tyg	CAB LA+RPV LA Q8W	111	0 (0)	-	-
		CAB + ABC/3TC	50	0 (0)	-	-
		CAB LA+RPV LA Q8W [^]	107	0 (0)	-	-
		CAB LA+RPV LA Q4W [^]	101	1 (<1)	-	-
	256 tyg.	CAB LA+RPV LA Q8W ^{^^}	34	0 (0)	-	-
		CAB LA+RPV LA Q4W ^{^^}	10	0 (0)	-	-
	LATTE	CAB30+RPV	60	2 (3,3)		
	96 tyg.	EFV + TDF/FTC lub ABC/3TC	62	1 (1,6)	2,10 (0,19; 23,83)	nd
		CAB LA+RPV LA Q4W	115	0 (0)	-	-
	0-48 tyg	CAB LA+RPV LA Q8W	115	1 (0,9)	Q8W vs. CAB+ABC/3TC 2,51 (0,06; 107,62)	nd
		CAB + ABC/3TC	56	0 (0)	-	-
		CAB LA+RPV LA Q4W	104	0 (0)	-	-
		CAB LA+RPV LA Q8W	111	0 (0)	-	-
	LATTE-2	CAB + ABC/3TC	50	0 (0)	-	-
		CAB LA+RPV LA Q8W [^]	107	1 (0,9)	-	-
		CAB LA+RPV LA Q4W [^]	101	1 (<1)	-	-
	256 tyg.	CAB LA+RPV LA Q8W ^{^^}	34	0 (0)	-	-
		CAB LA+RPV LA Q4W ^{^^}	10	0 (0)	-	-
	LATTE	CAB30+RPV	60	1 (1,7)		
	96 tyg.	EFV + TDF/FTC lub ABC/3TC	62	0 (0)	3,08 (0,13; 75,91)	nd
		CAB LA+RPV LA Q4W	115	2 (1,7)	Q4W vs. CAB+ABC/3TC 4,04 (0,11; 154,47)	nd
	LATTE-2	CAB LA+RPV LA Q8W	115	0 (0)	-	-
	0-48 tyg	CAB + ABC/3TC	56	0 (0)	-	-

Z powodu decyzji badacza

Z powodu nieprzezwyciężenia zapisów protokołu

48-96 tyg	CAB LA+RPV LA Q4W	104	0 (0)	-	-	-
	CAB LA+RPV LA Q8W	111	0 (0)	-	-	-
256 tyg.	CAB + ABC/3TC	50	0 (0)	-	-	-
	CAB LA+RPV LA Q8W [^]	107	1 (0,9)	-	-	-
	CAB LA+RPV LA Q4W [^]	101	1 (<1)	-	-	-
	CAB LA+RPV LA Q8W ^{^^}	34	0 (0)	-	-	-
0-48 tyg	CAB LA+RPV LA Q4W ^{^^}	10	0 (0)	-	-	-
	CAB LA+RPV LA Q4W	115	1 (0,9)	Q4W vs. CAB+ABC/3TC 2,51 (0,06; 107,62)	nd	0,63
48-96 tyg	CAB LA+RPV LA Q8W	115	0 (0)	Q8W vs. CAB+ABC/3TC 0,24 (0,01; 4,63)	nd	0,35
	CAB + ABC/3TC	56	1 (1,8)	-	-	-
48-96 tyg	CAB LA+RPV LA Q4W	104	0 (0)	-	-	-
	CAB LA+RPV LA Q8W	111	0 (0)	-	-	-
	CAB + ABC/3TC	50	0 (0)	-	-	-

LATTE-2
Spełnienie kryterium
wykluczenia

**Obliczono na podstawie dostępnych danych; †Ból w klatce piersiowej, ból brzucha, urojenia, depresja, duszność, zacierwienie, zawał mięśnia sercowego; *Do przyczyn zgonu należały: toksyczność (niezwiązana z badanym lekiem), padaczka (niezwiązana z badanym lekiem) i zawał mięśnia sercowego (związana z lekiem); # Ból w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, dreszcze, stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, ból, bóle ciała, zapalenie wątroby typu C; ##Ból w miejscu wstrzyknięcia, ból w klatce piersiowej, zmęczenie, guzek w miejscu wstrzyknięcia, choroba wieńcowa, zawał mięśnia sercowego, tachykardia zatokowa, zapalenie wątroby typu C, zakażenie dróg oddechowych, padaczka, niedoczulica, choroba neuronu ruchowego, zaburzenia adaptacyjne z nastrojem depresyjnym, nadużywanie leków, zaburzenia psychotyczne próba samobójcza, powiększenie węzłów chłonnych, zakrzepica żył śledzionowych, bóle brzucha, zakrzepica żył kręgowych, osłabienie mięśni, rabdomioliza, zakrzepica żył głębokich, uderzenia gorąca, zakrzepica żyły wrotnej, ziarniniakowatość eozynoflowa z zapaleniem wielonaczyniowym, toksyczność różnych leków, wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie, rak komórkowy płuc, ostre uszkodzenie nerek, duszność, wysypka (wszystkie n =1); &Ból w miejscu wstrzyknięcia; &&U jednego pacjenta wystąpił: ból pleców, rumień, przekrwienie spojówek oraz pokrzywka; ^Pacjenci zrandomizowani do terapii LA; ^^Pacjenci zrandomizowani do terapii CAB +ABC/3TC

W przypadku badania *LATTE* na podstawie przeprowadzonej analizy dla 96 tygodni wykazano, iż statystycznie istotne różnice pomiędzy porównywanymi grupami (CAB30+RPV vs. EFV + TDF/FTC lub ABC/3TC) na korzyść schematu CAB30+RPV w przypadku następujących punktów końcowych:

- a) Zawroty głowy (OR=0,32 [95% CI: 0,12; 0,84]);
- b) Niezwykłe sny (OR=0,29 [95% CI: 0,10; 0,84]);
- c) Zawroty głowy związane z leczeniem (OR=0,31 [95% CI: 0,11; 0,93]);
- d) Niezwykłe sny związane z leczeniem (OR=0,27 [95% CI: 0,08; 0,88]);
- e) Utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych (OR=0,10 [95% CI: 0,01; 0,81]).

W przypadku wszystkich pozostałych punktów końcowych z zakresu oceny profilu bezpieczeństwa nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami w ramach badania *LATTE*.

Podczas 96 tygodniowego czasu trwania badania *LATTE* w grupie pacjentów leczonych schematem CAB30+RPV do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należały: infekcje górnych dróg oddechowych (28% pacjentów), biegunka (23% pacjentów), ból głowy (22% pacjentów) oraz nudności (20% pacjentów). Natomiast do najczęstszych zdarzeń niepożądanych w grupie cART (EFV + TDF/FTC lub ABC/3TC) należały: zawroty głowy (29% pacjentów), bezsenność (24% pacjentów), niezwykle sny (24% pacjentów) oraz nudności (21% pacjentów).

Przeprowadzona analiza statystyczna dla danych dotyczących bezpieczeństwa dla 96 tygodni z próby klinicznej *LATTE-2* wykazała statystycznie istotne różnice pomiędzy porównywanymi grupami (CAB LA+RPV LA Q4W oraz CAB LA+RPV LA Q8W vs. CAB + ABC/3TC) na korzyść schematu podawania długo działających postaci CAB i RPV co 4 tygodnie w przypadku punktu końcowego: astenia (OR=0,34 [95% CI: 0,12; 0,96]). W ramach analizy statystycznej uzyskano natomiast znamienne statystycznie różnice pomiędzy porównywanymi grupami na korzyść interwencji alternatywnej w przypadku punktu końcowego zdarzenia niepożądane ogółem dla dwóch schematów dawkowania terapii długo działającej (OR dla Q4W vs. CAB+ABC/3TC: 94,17 [95% CI: 21,03; 421,67], OR dla Q8W vs. CAB+ABC/3TC: 36,67 [95% CI: 12,87; 104,45]). W zakresie pozostałych parametrów oceny bezpieczeństwa wykazano brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami.

Podczas trwania badania *LATTE-2* w grupie chorych otrzymujących CAB LA+RPV LA Q4W oraz CAB LA+RPV LA Q8W najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi był ból w miejscu wstrzyknięcia. Odsetki pacjentów, u których odnotowano ból w miejscu wstrzyknięcia wynosiły odpowiednio 97% w ramieniu CAB LA+RPV LA Q4W oraz 96% w ramieniu CAB LA+RPV LA Q8W. Do innych, najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należały: zapalenie nosogardzieli (Q4W: 35%, Q8W: 30%), guzek w miejscu wstrzyknięcia (Q4W: 31%, Q8W: 25%) oraz obrzęk w miejscu wstrzyknięcia (Q4W: 35%, Q8W: 30%). W grupie pacjentów leczonych CAB + ABC/3TC najczęściej występowały: zapalenie nosogardzieli (39%), ból głowy (25%) oraz biegunka (20%).

W badaniu *LATTE-2* w przypadku analizy dla okresu wynoszącego 256 tygodni do najczęstszych zdarzeń niepożądanych (wyłączając reakcje w miejscu wstrzyknięcia), które odnotowano w grupie pacjentów zrandomizowanych do ramion CAB LA + RPV LA Q8W oraz CAB LA + RPV LA Q4W podczas fazy *maintenance* oraz fazy *extension*, należały: zapalenie nosogardzieli (45%, n=103/230), biegunka (28%, n=65/230) oraz ból głowy (24%, n=55/230). W zakresie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (wyłączając reakcje w miejscu wstrzyknięcia) najczęściej występowały gorączka (7%, n=17/230), ból pleców (3%, n=7/230) oraz zmęczenie (3%, n=7/230).

Natomiast do najczęstszych zdarzeń niepożądanych (wyłączając reakcje w miejscu wstrzyknięcia), które odnotowano w grupie pacjentów, którzy przeszli z leczenia doustnego na leczenie z zastosowaniem CAB LA + RPV LA Q8W oraz CAB LA + RPV LA Q4W podczas fazy *extension*, należały: zapalenie nosogardzieli (25%, n=11/44), grypa (23%, n=10/44) oraz ból pleców (18%, n=8/44). Nie odnotowano wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (wyłączając reakcje w miejscu wstrzyknięcia) u więcej niż jednego uczestnika, który przeszedł z leczenia doustnego na leczenie z zastosowaniem wstrzyknięć.

W posterze konferencyjnym *Smith 2020* odnoszącym się do 256 tygodni badania autorzy przedstawili również dane dotyczące częstości występowania poszczególnych reakcji w miejscu wstrzyknięcia (ang. *injection site reactions*, ISRs). Dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 28. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ISRs) [LATTE-2]

Punkt końcowy	CAB LA+RPV LA Q8W [^]	CAB LA+RPV LA Q4W [^]	CAB LA+RPV LA Q8W ^{^^}	CAB LA+RPV LA Q4W ^{^^}
N	115	115	34	818
Liczba wstrzyknięć	7673	13506	1503	816
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia*	3373	4702	429	182
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia ≥3 stopnia (poważne)* (%)	24 (<1)	22 (<1)	7 (2)	3 (2)
Ból*	2265	2936	368	166
Guzek*	238	557	26	13
Dyskomfort*	230	222	0	0
Przerwanie leczenia z powodów związanych ze wstrzyknięciami, n (%)*	4 (3)	3 (3)	0	1 (10)

*Liczba zdarzeń; [^]Pacjenci zrandomizowani do terapii LA; ^{^^}Pacjenci zrandomizowani do terapii doustnej CAB +ABC/3TC

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia były częstymi zdarzeniami niepożądanymi, które wystąpiły w trakcie trwania badania *LATTE-2*. Spośród 23498 wstrzyknięć odnotowano 8686 reakcji w miejscu wstrzyknięcia. Należy mieć na uwadze, że częstość ich występowania zmniejszała się przez 96 tygodni, a następnie w okresie 96-256 tygodni pozostała niezmienną.

Większość reakcji w miejscu wstrzyknięcia była 1 lub 2 stopnia nasilenia (99%), z medianą czasu trwania wynoszącą odpowiednio 3 dni u pacjentów zrandomizowanych do CAB LA + RPV LA oraz 2 dni u pacjentów, którzy przeszli z leczenia doustnego na leczenie z zastosowaniem wstrzyknięć.

11. WNIOSKI KOŃCOWE

Zakażenie HIV stanowi jedno z największych wyzwań dla zdrowia publicznego na całym świecie. Z danych UNAIDS dotyczących epidemii HIV wynika, że w 2018 roku na świecie żyło 37,9 milionów osób z HIV+, zakażenie HIV rozpoznano u ok. 1,7 miliona, 770 tys. chorych zmarło z powodu AIDS. Każdego dnia zakaża się około 7 tysięcy osób, a około 5 tysięcy umiera z przyczyn związanych z zakażeniem [5].

Aktualne leczenie pacjentów z zakażeniem HIV opiera się na złożonej terapii antyretrowirusowej (cART), której celem jest zahamowanie namnażania się wirusa, spowolnienie rozwoju choroby, zapobieganie rozwojowi infekcji oportunistycznych, poprawa jakości życia oraz przedłużenie czasu przeżycia chorego. Rozpoczęte leczenie musi być systematycznie i nieprzerwanie kontynuowane do końca życia. Większość pacjentów zgłaszających się na wizyty kontrolne i przyjmujących leki ma szansę na dożycie wieku średniej populacyjnej. Nieleczone zakażenie HIV prowadzi do zgonu u 90% zakażonych w ciągu 8–10 lat [15].

Należy podkreślić, iż terapia przeciwwirusowa musi być prowadzona do końca życia, w związku z tym istnieje ciągła potrzeba upraszczania stosowanych schematów i wprowadzania nowych, lepiej tolerowanych leków, tak aby zapewnić możliwie wysoką adherencję wśród leczonych pacjentów oraz zmniejszyć wystąpienie zarówno wczesnych, jak i późnych toksyczności.

Vocabria® to długo działający kabotegrawir LA (CAB LA) stosowany w połączeniu z długo działającą ryłpiwiryną LA (RPV LA) podawane w postaci iniekcji domięśniowych co 8 tygodni.

Wyniki analizy efektywności klinicznej uzyskane na podstawie badania *ATLAS-2M* wskazują, iż terapia CAB LA + RPV LA w schemacie dawkowania co 8 tygodni jest nie gorsza od podawania długo działających postaci kabotegrawiru i ryłpiwiryny co 4 tyg. w leczeniu dorosłych pacjentów zakażonych HIV-1, u których występuje supresja wirusologiczna (RNA HIV-1 <50 kopii/ml). Również w ocenie punktów końcowych: HIV-1 RNA ≥ 50 kopii/ml oraz supresja wirusologiczna HIV-1 RNA <50 kopii/ml w przypadku populacji pacjentów bez wcześniejszej ekspozycji na CAB + RPV oraz populacji pacjentów z wcześniejszą ekspozycją na CAB + RPV trwającą 1-24 tyg. lub >24 tyg. nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią CAB LA + RPV LA w schemacie dawkowania co 8 tygodni a terapią CAB LA + RPV LA podawaną co 4 tygodnie.

Należy podkreślić, iż w analizie preferencji pacjentów co do zastosowanego leczenia, uzyskano rezultaty wskazujące, iż zdecydowana większość chorych z grupy CAB LA + RPV LA Q8W wybierała kontynuację leczenia schematem Q8W (98% → populacja, w której pacjenci wcześniej stosowali ART; 95% → pacjenci, którzy wcześniej stosowali CAB LA + RPV LA w schemacie Q4W). Ponadto pomimo braku różnic pomiędzy grupami w zakresie liczby punktów uzyskanych wg kwestionariusza PIN dla „akceptacji ISRs”, poprawa względem wartości wyjściowych (8 tydzień obserwacji) w obu grupach (Q8W i Q4W) była statystycznie istotna ($p=0,002$ dla Q8W i $0,004$ dla Q4W w 24 tyg. obserwacji oraz $p<0,001$ w obu grupach w 48 tyg.). 77% pacjentów oceniało jako odczuwalny ból (związany ze wstrzyknięciami CAB i RPV) jako całkowicie akceptowalny (*totally acceptable* wg PIN) lub bardzo akceptowalny (*very acceptable*). Ocena punktów końcowych ocenianych przez pacjentów (PROs) wykazała, iż leczenie długo działającymi postaciami CAB LA + RPV LA jest bardzo dobrze akceptowana przez pacjentów, chorzy są usatysfakcjonowani z leczenia.

Statystycznie istotne różnice pomiędzy grupami (na korzyść schematu Q8W) zanotowano w przypadku: 1) oceny satysfakcji pacjentów z leczenia (HIVTSQs) – odsetek pacjentów usatysfakcjonowanych lub bardzo usatysfakcjonowanych z leczenia oraz 2) oceny satysfakcji pacjentów z leczenia (HIVTSQs) – populacja pacjentów bez wcześniejszej ekspozycji na CAB+RPV (24 i 48 tyg.).

Na podstawie przeprowadzonej analizy wykazano statystycznie istotne różnice pomiędzy porównywanymi grupami (CAB LA + RPV LA Q8W vs. CAB LA + RPV LA Q4W) na korzyść schematu podawania długo działających postaci CAB i RPV co 8 tygodni w przypadku punktu końcowego: zdarzenia niepożądane ogółem, z wyłączeniem

reakcji w miejscu wstrzyknięcia. Dodatkowo autorzy badania wskazują, iż w zdecydowanej większości ISRs (98%) miały łagodny lub umiarkowany charakter, a mediana ich trwania wyniosła 3 dni.

Na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego również wykazano istotność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji (CAB LA+RPV LA Q8W) względem komparatora (cART) zarówno w przypadku oceny satysfakcji pacjentów z leczenia (HIVTSQs), jak i dla oceny akceptacji leczenia (ACCEPT).

Analiza pośrednia dla porównania CAB LA+RPV LA Q8W z cART w populacji dorosłych pacjentów z zakażeniem HIV-1 z supresją wirusologiczną (HIV-1 RNA <50 kopii/ml) wykazała brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami dla pozostałych analizowanych punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej, co pozwala wnioskować, że jest porównywalna (nie gorsza) względem standardowej, złożonej terapii antyretrowirusowej podawanej w postaci doustnej. Leczenie kabotegrawirem w dawce wynoszącej 600 mg oraz ryłpiwiryną w dawce 900 mg cechuje się podobnym profilem bezpieczeństwa w porównaniu ze standardową złożoną terapią antyretrowirusową.

Przeprowadzona analiza dowodów naukowych wykazała, że produkt leczniczy Vocabria® stosowany w połączeniu z ryłpiwiryną w schemacie dawkowania co 8 tygodni, jest nie gorszy od technologii alternatywnych. Dodatkowo wykazano, że charakteryzuje się co najmniej zbliżonym profilem bezpieczeństwa w porównaniu do obecnie stosowanych terapii. Terapia produktem leczniczym Vocabria® pozwala na uproszczenie schematu terapeutycznego i zmniejszenie uciążliwości terapii dla pacjentów z zakażeniem wirusem HIV-1.

Reasumując, objęcie terapii CAB LA + RPV LA finansowaniem ze środków publicznych oznacza dla pacjentów zakażonych wirusem HIV nie tylko dostęp do skutecznego i bezpiecznego leczenia, ale również umożliwi skorzystanie z opcji pozwalającej na uproszczenie terapii antyretrowirusowej i zwiększenie komfortu życia pacjentów z uwagi na niską częstotliwość podań wnioskowanej terapii (1 raz na 2 miesiące). Jest to równoznaczne z korzystnym wpływem na adherencję pacjentów oraz poprawą ich satysfakcji ze stosowanego leczenia antyretrowirusowego a także ogólną poprawą ich jakości życia w związku z obniżeniem stygmatyzacji wynikającej z codziennego stosowania doustnych leków antyretrowirusowych.

12. OGRANICZENIA

W ocenie ograniczeń niniejszego raportu należy uwzględnić cechy samej analizy (ograniczenia zastosowanych metod analitycznych i ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków) oraz jakość dostępnych danych, w tym ograniczenia wynikające z niepełnych lub niejednoznacznych danych z włączonych badań w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego (metodyka/typ badań, ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, rozbieżność wyników włączonych badań, ocena/zdefiniowanie punktów końcowych i utrata pacjentów z badań) [1].

Podczas prac nad analizą zidentyfikowano następujące ograniczenia:

- Brak badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Vocabria® stosowanego w połączeniu z ryłpiwiryną z wybranym komparatorem (standardowa, złożona terapia antyretrowirusowa) w populacji dorosłych pacjentów z zakażeniem HIV-1 z supresją wirusologiczną (HIV-1 RNA <50 kopii/ml). A co za tym idzie konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego w celu oceny efektów leczenia kabotegrawirem stosowanym w połączeniu z ryłpiwiryną w schemacie dawkowania co 8 tygodni w porównaniu z interwencją alternatywną (standardowa doustna terapia złożona, podawana codziennie);
- W zidentyfikowanych źródłach dla badania *ATLAS-2M* (m.in. publikacja pełnotekstowa, materiały konferencyjne, dane ze strony *ClinicalTrials*) wyniki odnoszą się w większości do ogólnej populacji pacjentów, czyli populacji pacjentów otrzymujących wcześniej cART lub CAB LA+RPV LA (N=1045). Z tego powodu dostępność danych dotyczących skuteczności oraz bezpieczeństwa umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego przez autorów niniejszej analizy dla tej populacji pacjentów była ograniczona. W związku z powyższym dane dotyczące porównania pośredniego zostały głównie zaczerpnięte ze zidentyfikowanego opracowania *Chounta 2020*;
- Do badań *ATLAS-2M* oraz *ATLAS* włączano pacjentów stosujących nieprzerwanie terapię antyretrowirusową w bieżącym schemacie przez co najmniej 6 miesięcy (w badaniu *ATLAS* był to okres skriningu). Do badania *FLAIR* włączano pacjentów uprzednio nieleczonych terapią antyretrowirusową. Jednakże po włączeniu do badania pacjenci w fazie indukcji otrzymywali terapię antyretrowirusową (cART) składającą się z kombinacji dolutegrawir/abakawir/lamiwudyna (DTG/ABC/3TC);
- W badaniu *ATLAS* oraz badaniu *FLAIR* CAB LA + RPV LA początkowo, przez okres 4 tygodni podawany był w postaci doustnej (faza *lead-in*) w dawce 30 mg CAB + 25 mg RPV w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych. Po zakwalifikowaniu się do leczenia iniekcyjnego pacjenci przyjmowali CAB w dawce początkowej wynoszącej 600 mg (3-ml zastrzyk) oraz RPV w dawce 900 mg (3-ml zastrzyk) w postaci zastrzyków. Następnie pacjenci otrzymywali CAB w dawce wynoszącej 400 mg oraz RPV w dawce 600 mg (2-ml zastrzyki) co 4 tygodnie. Natomiast w badaniu *ATLAS-2M* CAB w dawce 30 mg w połączeniu z RPV w dawce 25 mg był podawany doustnie przez 4 tygodnie (faza *lead-in*) w populacji pacjentów, którzy wcześniej nie otrzymywali CAB LA + RPV LA (populacja pacjentów analizowana w porównaniu pośrednim);
- W próbie klinicznej *ATLAS-2M* oraz *ATLAS* pacjenci przed rozpoczęciem terapii z zastosowaniem CAB LA + RPV LA przyjmowali dowolne leki doustne z grupy cART. Z kolei w eksperymencie *FLAIR* pacjenci w fazie indukcji otrzymywali terapię antyretrowirusową (cART) składającą się z kombinacji dolutegrawir/abakawir/lamiwudyna (DTG/ABC/3TC);
- 65% uczestników badań *ATLAS* oraz *FLAIR* otrzymywało wejściowo leki z grupy INSTI, 26% pacjentów przyjmowało leki z grupy NNRTI. Z kolei spośród pacjentów w badaniu *ATLAS-2M* 42%-43% stosowało wyjściowo leki z grupy INSTI a 46%-48% pacjentów przyjmowało leki z grupy NNRTI.

13. DYSKUSJA

13.1. Wyszukiwanie

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji, w celu identyfikacji badań do przeglądu pozwalających na odpowiedź na postawione pytanie kliniczne nie wprowadzono ograniczeń czy zawężeń dotyczących populacji, rodzaju punktów końcowych, czy rodzaju badań (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA, badania RCT, badania obserwacyjne itd.), co umożliwiło identyfikację badań wtórnych oraz badań pierwotnych zawierających informacje z zakresu efektywności praktycznej. W celu zidentyfikowania dodatkowych badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia, przeglądnięto również piśmiennictwo doniesień naukowych oraz opracowań wtórnych. W celu odnalezienia badań jeszcze nieopublikowanych dokonano przeszukania dwóch rejestrów badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov oraz www.clinicaltrialsregister.eu) oraz kontaktowano się ze Zleceniodawcą.

Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku polskim lub angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innym). Autorzy raportu rozpatrzyli możliwość obniżenia wartości analizy ze względu na selekcję badań pod względem języka, w jakim opublikowano doniesienia. Wprowadzenie tego typu ograniczeń niesie za sobą ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono dwa przeglądy systematyczne: *Badowski 2020*, do którego włączono 4 badania RCT uwzględnione w niniejszym raporcie HTA (badanie *ATLAS*, *FLAIR*, *LATTE*, *LATTE-2*) oraz *Durham 2021*, do którego włączono 5 badań RCT (badanie *ATLAS 2-M*, *ATLAS*, *FLAIR*, *LATTE*, *LATTE-2*).

W procesie systematycznego wyszukiwania badań pierwotnych nie odnaleziono prób klinicznych, bezpośrednio oceniających efektywność kliniczną kabotegrawiru stosowanego w połączeniu z ryłpiwiryną w schemacie podawania co 8 tygodni do standardowej terapii antyretrowirusowej w populacji dorosłych pacjentów z zakażeniem HIV-1 z supresją wirusologiczną (HIV-1 RNA <50 kopii/ml). Odnaleziono natomiast 5 opublikowanych randomizowanych badań klinicznych, w ramach których oceniano efektywność podawania kabotegrawiru stosowanego w połączeniu z ryłpiwiryną w leczeniu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności typu 1 (HIV-1) u osób dorosłych, u których występuje supresja wirusologiczna (RNA HIV-1 <50 kopii/ml) i nie ma znanej lub podejrzananej oporności na kabotegrawir lub ryłpiwirynę, w porównaniu ze złożoną terapią antyretrowirusową: *ATLAS-2M* – długo działające kabotegrawir + ryłpiwiryna (600 mg CAB+ 900 mg RPV co 8 tyg.) (IM) vs. kabotegrawir + ryłpiwiryna (400 mg CAB+ 600 mg RPV co 4 tyg.) (IM); *ATLAS* – długo działające kabotegrawir + ryłpiwiryna (400 mg CAB LA+ 600 mg RPV LA co 4 tyg.) (IM) vs. cART (doustnie, raz dziennie), *FLAIR* – długo działające kabotegrawir + ryłpiwiryna (400 mg CAB LA+600 RPV LA co 4 tyg.) (IM) vs. cART (doustnie, raz dziennie), *LATTE* – kabotegrawir + ryłpiwiryna (10 mg, 30 mg lub 60 mg CAB + 25 RPV, raz dziennie) (doustnie), vs. efawirenz (EFV) 600 mg z tenofowirem/emtrycytabiną (TDF/FTC) lub abakawirem/lamiwudyną (ABC/3TC) (doustnie, raz dziennie) oraz *LATTE-2* – kabotegrawir + ryłpiwiryna (400 mg CAB+ 600 mg RPV co 4 tyg. vs. 600 mg CAB+ 900 mg RPV co 8 tyg. (IM) vs. (30 mg CAB + ABC/3TC) (doustnie, raz dziennie).

Analiza efektywności klinicznej (analiza główna) została przeprowadzona w oparciu o:

- Porównanie bezpośrednio długo działającego kabotegrawiru + ryłpiwiryny (600 mg CAB+ 900 mg RPV) podawanych co 8 tyg. (IM) vs. długo działający kabotegrawir + ryłpiwiryna (400 mg CAB+ 600 mg RPV) podawanych co 4 tygodnie (badanie *ATLAS-2M*);
- Porównanie bezpośrednio długo działającego kabotegrawiru + ryłpiwiryny (400 mg CAB+ 600 mg RPV) podawanych co 4 tygodnie vs. standardowa terapia antyretrowirusowa stosowana doustnie (cART) (badanie *ATLAS* oraz *FLAIR*);

- Porównanie pośrednie długo działającego kabotegrawiru + ryłpiwiryny (600 mg CAB+ 900 mg RPV) podawanych co 8 tyg. ze standardową terapią antyretrowirusową (cART).

Natomiast w ramach analiz dodatkowych zostały ujęte badania II fazy, jako uzupełnienie danych z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa CAB+RPV w analizowanej populacji pacjentów z HIV-1: 1) *LATTE* (na potrzeby niniejszej ekspertyzy uwzględnione zostały wyniki dla dawki rejestracyjnej, tj. CAB 30 mg + RPV vs. EFV +TDF/FTC lub ABC/3TC; 2) *LATTE-2* (CAB LA + RPV LA Q4W, CAB LA + RPV LA Q8W vs. doustne CAB 30mg + ABC/3TC).

Wyniki randomizowanych badań II fazy: *LATTE* oraz *LATTE-2* związanych z oceną bezpieczeństwa zaprezentowano w ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa.

W ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa, oprócz badań randomizowanych II fazy ujęto także zidentyfikowane możliwe działania/zdarzenia niepożądane na podstawie danych z Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), a następnie na przeszukaniu źródeł z tego zakresu, tj. Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLW MiPB), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) oraz WHO Uppsala Monitoring Centre.

W ramach analizy uzupełniającej uwzględniono badanie nierandomizowane *POLAR*, analizę *Talarico 2020* oraz analizę analizę *Margolis 2020*.

Brak wyników z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kabotegrawiru i ryłpiwiryny w warunkach praktycznych wynika z faktu, iż produkt leczniczy Vocabria® został niedawno dopuszczony do obrotu tj. 17 grudnia 2020 roku w Unii Europejskiej. W USA natomiast FDA zatwierdziła do użytku leki: Cabenuva® (kabotegrawir i ryłpiwiryna, podawane w iniekcjach domięśniowych raz w miesiącu) oraz Vocabria® (doustne tabletki kabotegrawiru). Produkt leczniczy Vocabria® w postaci iniekcji domięśniowych nie jest zarejestrowany w USA.

13.2. Wybór komparatora

Wyboru komparatora do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [2, 3] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych Wytyczne Oceny Technologii Medycznych [1].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być w pierwszej kolejności tzw. istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez ocenianą technologię medyczną. Wybór komparatorów należy uzasadnić w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia. Należy rozpatrzyć potencjalne interwencje opcjonalne, zwłaszcza te finansowane ze środków publicznych w Polsce. Należy wskazać niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych [1].

Wskazaniem rejestracyjnym terapii długo działającej kabotegrawir LA (CAB LA) + ryłpiwiryna LA (RPV LA) (iniekcje domięśniowe) jest leczenie zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności typu 1 (HIV-1) u osób dorosłych, u których występuje supresja wirusologiczna (HIV-1 RNA <50 kopii/ml), stosujący stały schemat leczenia przeciwretrowirusowego, bez rozpoznanej obecnie lub uprzednio oporności na leki z grupy nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NNRTI) lub inhibitorów integrazy (INI) i bez niepowodzenia wirusologicznego w wywiadzie związanego z zastosowaniem tych leków [12].

Obecnie rekomendowane przez WHO, EACS oraz Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS leczenie osób dorosłych z HIV-1 opiera się na złożonej standardowej terapii antyretrowirusowej (cART). W Polsce wytyczne praktyki klinicznej (PTN AIDS 2019 r.) zalecają włączenie pierwszorazowo schematów zawierających dwa NRTIs

w połączeniu z NNRTI lub PI wzmacnianym rytonawirem bądź INSTI. Zastosowane leczenie powinno zapewniać długotrwałą supresję replikacyjną wirusa i być indywidualnie dobierane dla każdego chorego. W przypadku zmiany terapii w związku z chęcią uproszczenia schematu leczenia, poprawy adherencji lub uniknięcia krótko- bądź długoterminowej toksyczności zmiana powinna być indywidualna, rozważana osobno dla każdego pacjenta [5].

Mając na uwadze standardy i wytyczne postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu, jak również finansowanie leków antyretrowirusowych (ARV) ze środków publicznych w Polsce, specyfikę problemu zdrowotnego oraz sposób finansowania (program polityki zdrowotnej „Leczenie antyretrowirusowe osób żyjących z wirusem HIV w Polsce”), jako komparator dla terapii długo działającej z zastosowaniem kabotegrawiru LA (produkt leczniczy Vocabria®) stosowanego w połączeniu z ryłpiwiryną LA wybrano standardową złożoną terapię antyretrowirusową aktualnie stosowaną w rozważanym wskazaniu w Polsce.

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora przedstawiono w Analizie Problemu Decyzyjnego [5].

13.3. Wiarygodność zewnętrzna

Włączanie pacjentów do badania opiera się na ściśle sprecyzowanych kryteriach, które są często bardzo rygorystyczne. Kryteria te muszą być rozpatrywane przed ekstrapolowaniem wyników badania na populację generalną. Z tego względu istotne jest, aby oceniać podobieństwo pomiędzy badaną populacją, a populacją docelową, biorąc pod uwagę cechy kliniczne i demograficzne pacjentów. Wiarygodność zewnętrzna dotyczy możliwości uogólniania wniosków z badania, mianowicie w jakim stopniu wnioski wyciągnięte na podstawie badanej próby można odnieść do większej populacji w dłuższym horyzoncie czasowym i w warunkach rutynowej praktyki klinicznej.

Populację docelową w analizę stanowią dorośli zakażeni ludzkim wirusem niedoboru odporności typu 1 (HIV-1), u których występuje supresja wirusologiczna (HIV-1 RNA <50 kopii/ml), stosujący stały schemat leczenia przeciwretrowirusowego, bez rozpoznanej obecnie lub uprzednio oporności na leki z grupy nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NNRTI) lub inhibitorów integrazy (INI) i bez niepowodzenia wirusologicznego w wywiadzie związanego z zastosowaniem tych leków.

Wybór takiej populacji jest zgodny z wnioskowanym wskazaniem dla analizowanej technologii medycznej oraz ze wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Vocabria® [12].

Do wszystkich badań (*ATLAS-2M*, *ATLAS*, *FLAIR*) włączano dorosłych pacjentów (≥18 r.ż.) obu płci z zakażeniem ludzkim wirusem niedoboru odporności typu 1 (HIV-1) z supresją wirusologiczną HIV-1 RNA <50 kopii/ml. Do badań *ATLAS-2M* oraz *ATLAS* włączano pacjentów stosujących nieprzerwanie terapię antyretrowirusową w bieżącym schemacie przez co najmniej 6 miesięcy (w badaniu *ATLAS* był to okres *skringingu*). Do badania *FLAIR* włączano pacjentów uprzednio nieleczonych terapią antyretrowirusową. Jednakże po włączeniu do badania pacjenci w fazie indukcji otrzymywali terapię antyretrowirusową (cART) składającą się z kombinacji dolutegrawir/abakawir/lamiwudyna (DTG/ABC/3TC). Należy podkreślić, iż w przypadku badania *ATLAS-2M* w porównaniu pośrednim uwzględniono wyłącznie pacjentów bez wcześniejszej ekspozycji na CAB + RPV.

Zatem można przyjąć, że populacja oceniana w uwzględnionych badaniach klinicznych włączonych do niniejszej analizy odpowiada populacji pacjentów, która może odnieść największe korzyści ze stosowania produktu leczniczego Vocabria® w analizowanym wskazaniu, a jej reprezentatywność należy ocenić wysoko.

Ocenianą interwencję stanowi terapia długo działająca kabotegrawir LA (zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu 400 mg lub 600 mg) + ryłpiwiryna LA (zawiesina do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu) poprzedzona doustną terapią inicjującą kabotegrawir + ryłpiwiryna. Wstępem do terapii długo działającej u pacjentów z supresją wirusologiczną (HIV-1 RNA <50 kopii/ml) jest przyjmowanie przez około jeden miesiąc (co najmniej 28 dni) jednej tabletki produktu leczniczego Vocabria® (30 mg) razem z jedną tabletką

ryłpiwiryny (25 mg) raz na dobę przed rozpoczęciem iniekcji produktu leczniczego Vocabria® celem oceny tolerancji na kabotegrawir. W ostatnim dniu doustnego podawania tabletek produktu leczniczego Vocabria® zalecaną dawką początkową produktu leczniczego Vocabria® w postaci zastrzyków domięśniowych u dorosłych jest dawka 3 ml (600 mg) razem z zastrzykiem ryłpiwiryny. Następnie zaleca się kontynuowanie iniekcji produktu leczniczego Vocabria® w postaci zastrzyku domięśniowego wraz z zastrzykiem ryłpiwiryny raz na dwa miesiące [12]. W badaniu *ATLAS-2M* podawano produkt leczniczy Vocabria® w schemacie zgodnym z zarejestrowanym (co 8 tygodni).

Analizowane badania randomizowane charakteryzują się odpowiednio długim okresem obserwacji (do 100 tygodni), który uznano za wystarczający do przeprowadzenia prawidłowej i wiarygodnej oceny efektywności badanej interwencji. Liczebności populacji we włączonych badaniach były wysokie, przekraczające 200 pacjentów w każdej z analizowanych grup.

Na wiarygodność zewnętrzną badania składa się również to, w jakim stopniu wnioski wyciągnięte z badania odpowiadają rzeczywistości związkowi pomiędzy badanym postępowaniem a obserwowanym punktem końcowym badania.

Podczas wyboru włączonych do analizy punktów końcowych autorzy przeglądu uwzględnili obecnie obowiązujące wytyczne i rekomendacje oraz dostępne próby kliniczne. W niniejszej analizie oceniano, zatem następujące punkty końcowe:

- 1) W ramach analizy skuteczności klinicznej:
 - supresja wirusologiczna (HIV-1 RNA <50 kopii/ml);
 - HIV-1 RNA ≥50 kopii/ml;
 - potwierdzone niepowodzenie wirusologiczne;
 - brak danych wirusologicznych;
 - preferencje pacjentów co do stosowanego leczenia, akceptacja leczenia;
 - jakość życia;
 - zmiana liczby limfocytów T CD4+.
- 2) W analizie profilu bezpieczeństwa:
 - zdarzenia/działania niepożądane;
 - poważne zdarzenia niepożądane;
 - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;
 - zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
 - utrata pacjentów z badania/leczenia.

Mimo że supresja replikacji wirusa HIV stanowi surogat, udowodniono jego wartość kliniczną. Osiągnięcie i utrzymanie wirerii poniżej granicy oznaczalności interpretowane jest jako pierwotna miara skuteczności leczenia. Zaleca się również wykorzystanie jako zastępczego punktu końcowego – zmiany całkowitej liczby oraz odsetka limfocytów T CD4+, która określa odpowiedź wirusologiczną i regenerację układu immunologicznego i może stanowić niezależny wskaźnik prognostyczny. Efekty zdrowotne oceniane w odnalezionych badaniach klinicznych pokrywają się z wytycznymi EMA, dodatkowo uwzględniają punkty końcowe takie jak toksyczność stosowanej terapii oraz ocena jakości życia pacjenta.

13.4. Wiarygodność wewnętrzna

Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych (wg wytycznych AOTMiT), opublikowane dowody naukowe włączone do analizy głównej, tj. *ATLAS-2M* dla ramienia CAB LA + RPV LA Q8W oraz *ATLAS* i *FLAIR* dla ramienia cART, zakwalifikowano jako badania o podtypie IIA, co oznacza, iż stanowiły one poprawnie zaprojektowane próby kliniczne z randomizacją, która zapewnia równowagę czynników zakłócających w porównywanych grupach.

Wiarygodność badań oceniano pod kątem wystąpienia ryzyka błędu systematycznego według wytycznych Cochrane (ocena „risk of bias”). We wszystkich włączonych badaniach: *ATLAS-2M*, *ATLAS* oraz *FLAIR* potencjalne czynniki ryzyka błędu systematycznego wynikające ze sposobu przeprowadzenia procesu randomizacji czy prezentacji wyników uznano za średnie, co świadczy o umiarkowanej wiarygodności niniejszych prób klinicznych. Na umiarkowaną wiarygodność niniejszych prób klinicznych wpłynął brak zaślepienia, jednakże należy mieć na uwadze, iż wybór otwartego projektu badania niniejszych prób klinicznych ma uzasadnienie metodologiczne i jest adekwatny w stosunku do celów omawianych eksperymentów. Przeprowadzenie podwójnego zaślepienia byłoby bardzo utrudnione, biorąc pod uwagę logistyczne wyzwania związane z zaślepieniem każdego schematu. W analizowanych badaniach klinicznych szczegółowo przedstawiono opis sposobu randomizacji pacjentów do poszczególnych grup terapeutycznych. Ponadto, w każdym z badań przedstawiono szczegółowo informację o utracie pacjentów z badania wraz z podaniem przyczyn utraty pacjentów.

Podsumowując, potencjalne czynniki ryzyka błędu systematycznego wynikające ze sposobu przeprowadzenia procesu randomizacji czy prezentacji wyników uznano za średnie dla wszystkich ocenianych badań, co świadczy o umiarkowanej jakości niniejszych prób klinicznych.

14. ZAŁĄCZNIKI

14.1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych

Tabela 29. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (via Pubmed)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	"GSK1265744" [Supplementary Concept]	83
2.	((((((((((cabotegravir OR ("cabotegravir sodium")) OR (gsk744)) OR ('gsk 1265744')) OR (gsk1265744a) OR (gsk1265744b)) OR ('n (2, 4 difluorobenzyl) 2, 3, 5, 7, 11, 11a hexahydro 6 hydroxy 3 methyl 5, 7 dioxooxazolo [3, 2 a] pyrido [1, 2 d] pyrazine 8 carboxamide')) OR ('n [(2, 4 difluorophenyl) methyl] 2, 3, 5, 7, 11, 11a hexahydro 6 hydroxy 3 methyl 5, 7 dioxooxazolo [3, 2 a] pyrido [1, 2 d] pyrazine 8 carboxamide')) OR ('n [(2, 4 difluorophenyl) methyl] 6 hydroxy 3 methyl 5, 7 dioxo 2, 3, 5, 7, 11, 11a hexahydrooxazolo [3, 2 a] pyrido [1, 2 d] pyrazine 8 carboxamide')) OR ('n-(2,4-difluorophenyl)methyl)-6-hydroxy-3-methyl-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahydro(1,3)oxazolo(3,2-a)pyrido(1,2-d)pyrazine-8-carboxamide')) OR ('s 265744')) OR (s265744)) OR (s265744b)) OR (vocabria)	165
3.	#1 OR #2	165
4.	"Rilpivirine"[Mesh]	382
5.	rilpivirine OR 'rilpivirine hydrochloride' OR 'hydrochloride, rilpivirine' OR 'rilpivirine hcl' OR 'hcl, rilpivirine' OR '4 [4 [2 cyanovinyl] 2, 6 dimethylanilino] 2 pyrimidinylamino] benzonitrile' OR '4 [4 [2 cyanovinyl] 2, 6 dimethylphenylamino] pyrimidin 2 yl amino] benzonitrile' OR '4 [4 [2 cyanoethenyl] 2, 6 dimethylphenyl] amino] pyrimidin 2 yl] amino] benzonitrile' OR edurant OR 'r 278474' OR r278474 OR tmc278 OR 'tmc 278'	774
6.	#4 OR #5	774
7.	#3 AND #6	64

Data ostatniego wyszukiwania: 17.02.2021 r.

Tabela 30. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Central Register of Controlled Trials (Ovid)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	(cabotegravir or "cabotegravir sodium" or gsk744 or "gsk 1265744" or "gsk 1265744a" or "gsk 1265744b" or gsk1265744 or gsk1265744a or gsk1265744b or "n (2, 4 difluorobenzyl) 2, 3, 5, 7, 11, 11a hexahydro 6 hydroxy 3 methyl 5, 7 dioxooxazolo (3, 2 a) pyrido (1, 2 d) pyrazine 8 carboxamide" or "n ((2, 4 difluorophenyl) methyl) 2, 3, 5, 7, 11, 11a hexahydro 6 hydroxy 3 methyl 5, 7 dioxooxazolo (3, 2 a) pyrido (1, 2 d) pyrazine 8 carboxamide" or "n ((2, 4 difluorophenyl) methyl) 6 hydroxy 3 methyl 5, 7 dioxo 2, 3, 5, 7, 11, 11a hexahydrooxazolo (3, 2 a) pyrido (1, 2 d) pyrazine 8 carboxamide" or "n-(2,4-difluorophenyl)methyl)-6-hydroxy-3-methyl-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahydro(1,3)oxazolo(3,2-a)pyrido(1,2-d)pyrazine-8-carboxamide" or "s 265744" or "s 265744b" or s265744 or s265744b or vocabria).af.	87
2.	rilpivirine/	107
3.	(rilpivirine or "rilpivirine hydrochloride" or "hydrochloride, rilpivirine" or "rilpivirine hcl" or "hcl, rilpivirine" or "4 (4 (2 cyanovinyl) 2, 6 dimethylanilino] 2 pyrimidinylamino] benzonitrile" or "4 (4 (2 cyanovinyl) 2, 6 dimethylphenylamino] pyrimidin 2 yl amino] benzonitrile" or "4 ((4 (2 cyanoethenyl) 2, 6 dimethylphenyl) amino] pyrimidin 2 yl] amino] benzonitrile" or edurant or "r 278474" or r278474 or tmc278 or "tmc 278").af.	324

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
4.	2 or 3	324
5.	1 and 4	43

Data ostatniego wyszukiwania: 17.02.2021 r.

Tabela 31. Strategia wyszukiwania w bazie *Cochrane Database of Systematic Reviews (Ovid)*

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	(cabotegravir or "cabotegravir sodium" or gsk744 or "gsk 1265744" or "gsk 1265744a" or "gsk 1265744b" or gsk1265744 or gsk1265744a or gsk1265744b or "n (2, 4 difluorobenzyl) 2, 3, 5, 7, 11, 11a hexahydro 6 hydroxy 3 methyl 5, 7 dioxooxazolo [3, 2 a] pyrido [1, 2 d] pyrazine 8 carboxamide" or "n [(2, 4 difluorophenyl) methyl] 2, 3, 5, 7, 11, 11a hexahydro 6 hydroxy 3 methyl 5, 7 dioxooxazolo [3, 2 a] pyrido [1, 2 d] pyrazine 8 carboxamide" or "n [(2, 4 difluorophenyl) methyl] 6 hydroxy 3 methyl 5, 7 dioxo 2, 3, 5, 7, 11, 11a hexahydrooxazolo [3, 2 a] pyrido [1, 2 d] pyrazine 8 carboxamide" or "n-((2,4-difluorophenyl)methyl)-6-hydroxy-3-methyl-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahydro(1,3)oxazolo(3,2-a)pyrido(1,2-d)pyrazine-8-carboxamide" or "s 265744" or "s 265744b" or s265744 or s265744b or vocabria).af.	0
2.	(rilpivirine or "rilpivirine hydrochloride" or "hydrochloride, rilpivirine" or "rilpivirine hcl" or "hcl, rilpivirine" or "4 [4 [4 (2 cyanovinyl) 2, 6 dimethylanilino] 2 pyrimidinylamino] benzonitrile" or "4 [4 [4 (2 cyanovinyl) 2, 6 dimethylphenylamino] pyrimidin 2 yl amino] benzonitrile" or "4 [[4 [4 (2 cyanoethenyl) 2, 6 dimethylphenyl] amino] pyrimidin 2 yl] amino] benzonitrile" or edurant or "r 278474" or r278474 or tmc278 or "tmc 278").af.	2
3.	1 and 2	0

Data ostatniego wyszukiwania: 17.02.2021 r.

Tabela 32. Strategia wyszukiwania w bazie *Embase (Ovid)*

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	'cabotegravir'/exp	390
2.	cabotegravir OR 'cabotegravir sodium' OR gsk744 OR 'gsk 1265744' OR 'gsk 1265744a' OR 'gsk 1265744b' OR gsk1265744 OR gsk1265744a OR gsk1265744b OR 'n (2, 4 difluorobenzyl) 2, 3, 5, 7, 11, 11a hexahydro 6 hydroxy 3 methyl 5, 7 dioxooxazolo [3, 2 a] pyrido [1, 2 d] pyrazine 8 carboxamide' OR 'n [(2, 4 difluorophenyl) methyl] 2, 3, 5, 7, 11, 11a hexahydro 6 hydroxy 3 methyl 5, 7 dioxooxazolo [3, 2 a] pyrido [1, 2 d] pyrazine 8 carboxamide' OR 'n [(2, 4 difluorophenyl) methyl] 6 hydroxy 3 methyl 5, 7 dioxo 2, 3, 5, 7, 11, 11a hexahydrooxazolo [3, 2 a] pyrido [1, 2 d] pyrazine 8 carboxamide' OR 'n-((2,4-difluorophenyl)methyl)-6-hydroxy-3-methyl-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahydro(1,3)oxazolo(3,2-a)pyrido(1,2-d)pyrazine-8-carboxamide' OR 's 265744' OR 's 265744b' OR s265744 OR s265744b OR vocabria	446
3.	#1 OR #2	446
4.	'rilpivirine'/exp	2411
5.	rilpivirine OR 'rilpivirine hydrochloride' OR 'hydrochloride, rilpivirine' OR 'rilpivirine hcl' OR 'hcl, rilpivirine' OR '4 [4 [4 (2 cyanovinyl) 2, 6 dimethylanilino] 2 pyrimidinylamino] benzonitrile' OR '4 [4 [4 (2 cyanovinyl) 2, 6 dimethylphenylamino] pyrimidin 2 yl amino] benzonitrile' OR '4 [[4 [4 (2 cyanoethenyl) 2, 6 dimethylphenyl] amino] pyrimidin 2 yl] amino] benzonitrile' OR edurant OR 'r 278474' OR r278474 OR tmc278 OR 'tmc 278'	2884

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
6.	#4 OR #5	2884
7.	#3 AND #6	221

Data ostatniego wyszukiwania: 17.02.2021 r.

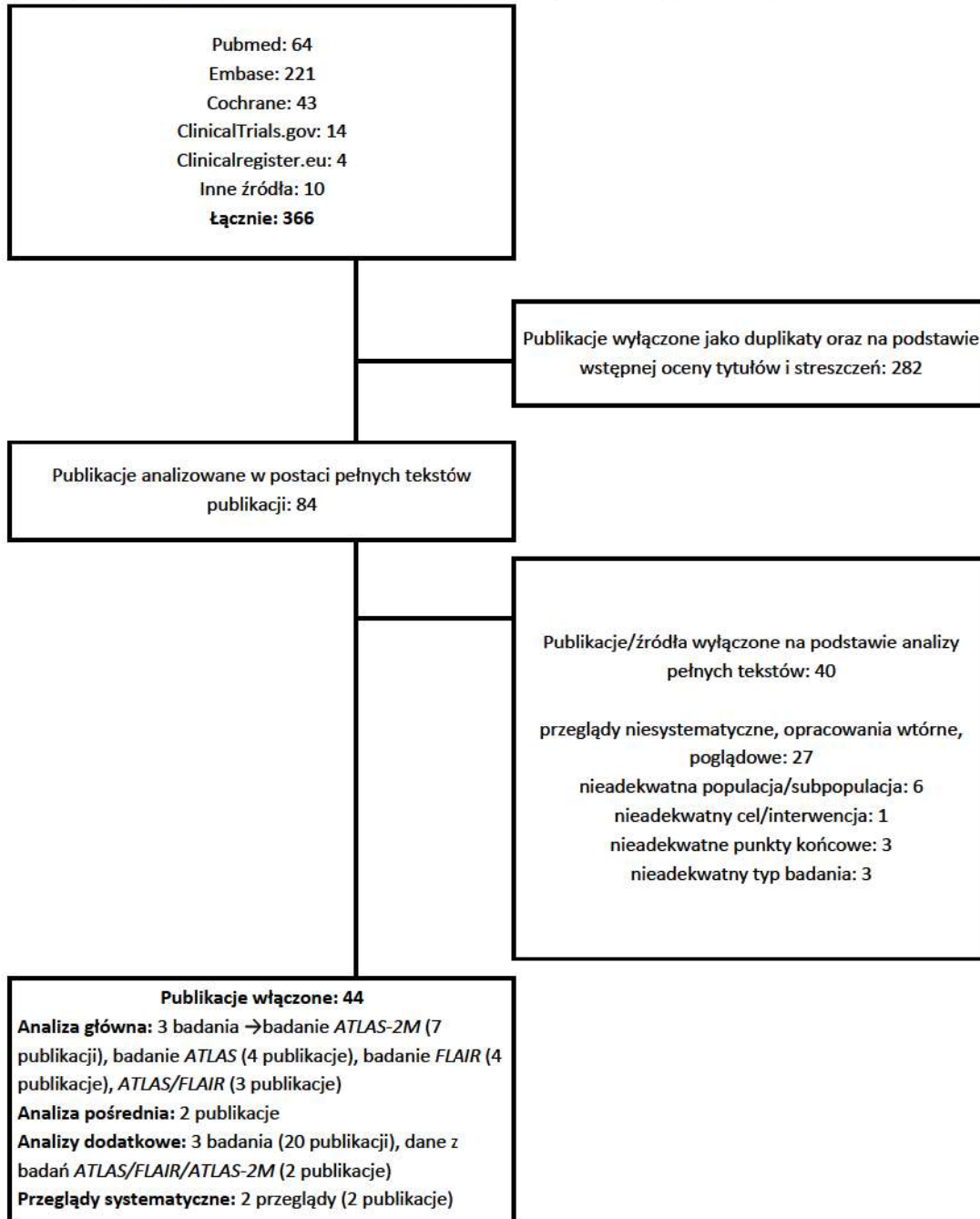
Tabela 33. Strategia wyszukiwania w rejestrach badań klinicznych

Lp.	Rejestr	Hasła kwerendy	Liczba wyników
1.	https://clinicaltrials.gov/	cabotegravir AND rilpivirine	14
2.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/	cabotegravir AND rilpivirine	4

Data ostatniego wyszukiwania: 17.02.2021 r.

14.2. Diagram wyszukiwania publikacji

Wykres 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA) dla ocenianej interwencji



14.3. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

34. Charakterystyka badania *ATLAS-2M* (*Overton 2021* [1], *Overton 2020_abstrakt* [5], *Overton 2020_prezentacja* [6], *Chounta 2020_poster* [7] oraz dane z *clinicaltrials.gov* [2] i strony internetowej podmiotu odpowiedzialnego [3, 4]) pełna publikacja do piśmiennictwa

Badanie	<i>ATLAS-2M</i>
Ocena wg skali Cochrane	Średnie ryzyko błędu (umiarkowana wiarygodność)**
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe: ośrodki w Australii, Argentynie, Kanadzie, Francji, Niemczech, Włoszech, Meksyku, Korei Płd. Rosji, RPA, Hiszpanii, Szwecji i Stanach Zjednoczonych
Typ badania	Badanie fazy IIIb, randomizowane, w układzie grup równoległych, typu <i>open-label, noninferiority</i> , w toku (<i>podtyp II A</i>)
Opis randomizacji	<p>Pacjentów randomizowano w stosunku 1: 1 do 2 grup: do grupy otrzymującej CAB LA + RPV LA co 8 tygodni oraz do grupy otrzymującej CAB LA + RPV LA co 4 tygodnie.</p> <p>Randomizacja ze stratyfikacją względem wcześniejszej ekspozycji na terapię z udziałem kabotegrawiru i ryłpiwiryny (doustnie oraz domięśniowo) [0, 1-24 tyg. oraz >24 tyg.] - w celu uwzględnienia osób biorących udział w badaniu <i>ATLAS</i>.</p> <p>Randomizacja została przeprowadzona centralnie, co zapewnia utajenie kodu randomizacji (<i>allocation concealment</i>). Schemat randomizacji wygenerowano przy użyciu zwalidowanego oprogramowania RANDALL NG. Schemat randomizacji składał się z serii bloków z równym przydziałem liczebnym do każdej z grup leczenia w każdym bloku, które były wspólne dla ośrodków za pośrednictwem centralnej randomizacji. W celu przydzielenia pacjentów do grup leczenia użyto technologii interaktywnej odpowiedzi (IRT, ang. <i>interactive response technology</i>) za pośrednictwem centralnego systemu RAMOS NG (ang. <i>Randomization and Medication Ordering System Next Generation</i>).</p> <p>Po potwierdzeniu spełnienia przez pacjentów kryteriów włączenia do badania, personel ośrodka badawczego rejestrował chorych przy użyciu RAMOS NG w celu nadania niepowtarzalnego identyfikatora (oznaczającego kod randomizacji uczestnika i przypisanie sekwencji leczenia) każdemu pacjentowi.</p>
Metodyka	<p>Brak zaślepienia. Badanie typu <i>open-label</i>.</p> <p>Z protokołu <i>ATLAS-2M</i></p> <p>Wybór otwartego projektu badania ma uzasadnienie metodologiczne i jest adekwatny w stosunku do celów omawianego eksperymentu. Przeprowadzenie podwójnego zaślepienia byłoby bardzo utrudnione, biorąc pod uwagę logistyczne wyzwania związane z zaślepieniem każdego schematu.</p> <p>W związku z tym, iż na każdej wizycie wykonywane są 2 wstrzyknięcia każdego badanego leku, podwójnie zaślepienie wymagałoby od wszystkich pacjentów ciągłego otrzymywania 4 wstrzyknięć podczas wizyty Q4W (2 z aktywnym lekiem i 2 z placebo), co mogłoby być źle tolerowane przez chorych. Ponadto objętość wstrzyknięć CAB LA i RPV LA znacznie różni między wstrzyknięciami Q8W i Q4W IM (3 ml vs. 2 ml), zatem zachowanie zaślepienia organizacyjnie byłoby bardzo trudne do realizacji zarówno dla personelu medycznego jak i dla badanych pacjentów.</p> <p>Konstrukcja <i>open-label</i> omawianej próby, umożliwia zbieranie danych o preferencjach uczestników w sposób, który nie byłby możliwy, gdyby użyto schematu <i>double-blind</i>. Gdyby grupa Q8W musiała otrzymywać co miesiąc pozorowane wstrzyknięcia placebo, wartość porównania bezpieczeństwa, tolerancji i wygody stosowania Q8W z podaniami Q4W byłaby ograniczona i obejmowałaby nadmiernie uciążliwe wymagania dotyczące wizyt dla osób przydzielonych losowo do grupy Q8W.</p> <p>Pierwszorzędowy punkt końcowy jest z natury obiektywny i jest określany przede wszystkim na podstawie laboratoryjnej oceny RNA HIV-1. Dlatego brak zaślepienia nie powinien mieć wpływu na analizę głównych wyników zdrowotnych badania.</p>
Zaślepienie	
Hipoteza badawcza	<i>Non-inferiority</i> . Efektywność stosowania długo działających kabotegrawiru i ryłpiwiryny jeden raz na 8 tyg. jest nie jest gorsza od podawania CAB + RPV LA co 4 tyg., w trakcie 48-tygodniowego okresu leczenia, w populacji dorosłych pacjentów zakażonych HIV-1, u których uzyskano wcześniej supresję wirusologiczną.

	<p>Marginesem do spełnienia hipotezy <i>non-inferiority</i> dla pierwszorzędowego punktu końcowego w postaci odsetka pacjentów z wiramią RNA HIV-1 na poziomie ≥ 50 kopii/ml wynosił 4% w przypadku drugorzędowego punktu końcowego – odsetek pacjentów z RNA HIV <50 kopii/ml wynosił natomiast 10%.</p>
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HIV-1 RNA ≥ 50 kopii/ml (pierwszorzędowy punkt końcowy); • Supresja wirusologiczna HIV-1 RNA <50 kopii/ml; • Potwierdzone niepowodzenie wirusologiczne; • Brak danych wirusologicznych; • Preferencje pacjentów co do stosowanego leczenia; • Ocena jakości życia. <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zdarzenia niepożądane ogółem; • Zdarzenia niepożądane ogółem, z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia; • AEs w stopniu nasilenia 1-2, 3, 4 oraz 5 (zgony); • AEs w stopniu nasilenia ≥ 3, z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia; • AEs prowadzące do przerwania leczenia (z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia); • Ciężkie AEs; • Ciężkie AEs (z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia); • Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Zdarzenia niepożądane ogółem, z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia; ✓ AEs w stopniu nasilenia ≥ 3, z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia; ✓ AEs prowadzące do przerwania leczenia; ✓ Ciężkie AEs z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia; ✓ AEs prowadzące do zgonu. • Utrata pacjentów z badania/leczenia; • Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych w stopniu nasilenia 3-4; • Poszczególne AEs niezwiązane ze wstrzyknięciami występujące u $\geq 5\%$ pacjentów; • Zdarzenia niepożądane uwzględniające reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ISRs); • ISRs występujące u $\geq 5\%$ pacjentów.
Analiza ITT	<p>Analiza punktów końcowych: HIV-1 RNA ≥ 50 kopii/ml oraz supresja wirusologiczna HIV-1 RNA <50 kopii/ml została przeprowadzona w populacji ITT (ang. <i>intention-to-treat</i>) oraz PP (ang. <i>per-protocol</i>) Analizę pozostałych punktów końcowych z zakresu skuteczności przeprowadzono dla populacji ITT (z wyjątkiem punktu końcowego: ocena satysfakcji z leczenia (HIVTSQs)).</p> <p>Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona w populacji ITT (ang. <i>intention-to-treat</i>).</p> <p>Autorzy badania w dostępnych źródłach, grupę pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku, określali jako <i>intention-to-treat exposed population</i>.</p>
Utrata pacjentów z badania	<p>Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania/leczenia (przyczyny): 12 pacjentów (2,3%)* w grupie CAB LA + RPV LA Q8W i 13 pacjentów (2,5%)* w CAB LA + RPV LA Q4W → zdarzenia niepożądane 5 pacjentów (0,96%)* w grupie CAB LA +RPV LA Q8W i 1 pacjent (0,2%)* w CAB LA +RPV LA Q4W → decyzja lekarza 9 pacjentów (1,7%)* w CAB LA +RPV LA Q8W i 3 pacjentów (0,6%)* w CAB LA +RPV LA Q4W → brak skuteczności leczenia 6 pacjentów (1,1)* w CAB LA + RPV LA Q8W i 21 pacjentów (4%)* w CAB LA + RPV LA Q4W → wycofanie przez uczestnika 1 pacjent (0,2%)* w CAB LA + RPV LA Q8W i 3 pacjentów (0,6%)* w CAB LA + RPV LA Q4W → ciąża 1 pacjent (0,2%)* w CAB LA + RPV LA Q8W i 1 pacjent (0,2%)* w CAB LA + RPV LA Q4W → naruszenie protokołu 2 pacjentów (0,4%)* w CAB LA + RPV LA Q8W → utrata z okresu obserwacji</p>
Źródła finansowania	<p>ViiV Healthcare. GlaxoSmithKline wspierał ViiV Healthcare w przeprowadzeniu badania.</p>

Publikacje do badania/inne źródła	Overton 2021 [1], Overton 2020_abstrakt [5], Overton 2020_prezentacja [6], Chounta 2020_poster [7] oraz dane z <i>clinicaltrials.gov</i> NCT03299049 [2] i strony internetowej podmiotu odpowiedzialnego [3, 4]
Identyfikatory badania	NCT03299049
Kryteria włączenia	

- Dorośli pacjenci w wieku ≥ 18 lat (lub ≥ 19 lat jeśli wymagają tego lokalne agencje regulacyjne) w momencie podpisania świadomej zgody;
- Udzielenie świadomej pisemnej zgody na udział w badaniu.

W przypadku kobiet biorących udział w badaniu:

- Brak ciąży (potwierdzony na podstawie negatywnego wyniku testu ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (hCG) w surowicy podczas skriningu oraz negatywnego wyniku testu hCG w moczu w momencie randomizacji), brak karmienia piersią oraz spełnienie co najmniej jednego z poniższych warunków:
 - ✓ Potencjał niereprodukcyjny zdefiniowany jako:
- kobiety w wieku przedmenopauzalnym spełniające jedno z następujących kryteriów: udokumentowane podwiązanie jajowodów, udokumentowana histeroskopowa procedura okluzji jajowodów z kontrolnym potwierdzeniem obustronnego zamknięcia jajowodu, usunięcie macicy, udokumentowane obustronne wycięcie jajników;
- okres pomenopauzalny definiowany jako 12-miesięczny okres samoistnego braku miesiączki (w wątpliwych przypadkach konieczność pobrania krwi z oznaczeniem stężenia hormonu folikulotropowego (FSH) i estradiolu odpowiadających menopauzie. Kobiety stosujące hormonalną terapię zastępczą, u których stan menopauzy jest wątpliwy, będą musiały stosować jedną z wysoce skutecznych metod antykoncepcji w przypadku chęci kontynuowania stosowania hormonalnej terapii zastępczej w trakcie trwania badania. W przeciwnym razie konieczne jest przerwanie stosowania hormonalnej terapii zastępczej w celu potwierdzenia stanu pomenopauzalnego przed włączeniem do badania;
 - ✓ Potencjał reprodukcyjny oraz wyrażenie zgody na zastosowanie jednej z opcji wymienionych na zmodyfikowanej liście wysoce skutecznych metod zapobiegania ciąży u kobiet o potencjale rozrodczym na 30 dni przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku, przez cały okres trwania badania oraz przez co najmniej 30 dni po zakończeniu przyjmowania wszystkich doustnych leków stosowanych w trakcie badania oraz przez co najmniej 52 tygodnie po zakończeniu przyjmowania CAB LA + RPV LA;
- Podpisanie świadomej zgody na udział w badaniu, obejmującej zgodność z wymaganiami oraz ograniczeniami wymienionymi w formularzu oraz protokole;
- W przypadku Francji do badania będą kwalifikowani chorzy, którzy należą do danej kategorii zabezpieczenia społecznego lub są jej beneficjentami.

W przypadku pacjentów otrzymujących standardową terapię doustną w leczeniu HIV-1 (kwalifikowanych spoza badania ATLAS):

- Pacjenci stosujący nieprzerwanie leki przeciwwirusowe w bieżącym schemacie (początkowy lub drugi schemat) w okresie co najmniej 6 miesięcy przed skriningiem. Jakakolwiek wcześniejsza zmiana, definiowana jako zmiana jednego lub wielu leków jednocześnie, musiała nastąpić ze względu na tolerancję/bezpieczeństwo, dostęp do leków lub wygodę/uproszczenie i nie mogła nastąpić z powodu niepowodzenia leczenia (HIV-1 RNA ≥ 400 kopii/ml);
- Pacjenci stosujący akceptowalne aktualne schematy antyretrowirusowe (początkowy lub drugi) uwzględniające dwa nukleozydowe/nukleotydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTIs) oraz jeden z następujących leków: INSTI (początkowy lub drugi schemat cART), NNRTI (początkowy lub drugi schemat cART), wzmocniony PI lub niewzmocniony atazanawir (ze względu na bezpieczeństwo/tolerancję musi być początkowym schematem lub z jedną zmianą w ramach klasy w przeszłości).
- Dodanie, wycofanie lub zmiana leków stosowanych w terapii HIV na podstawie właściwości przeciwwirusowych poszczególnych terapii będzie stanowiła zmianę w zakresie terapii ART, z następującymi wyjątkami: a) zmiany w przeszłości w formulacji danych leków lub wzmocnionego działania leków, które nie przełożą się na skuteczność stosowanych terapii w ciągu 3 miesięcy przed skriningiem, b) biorąc pod uwagę dane dotyczące okolicy porodowego stosowania NRTI, jako terapii uzupełniającej do stosowanej terapii HAART nie będzie uważane za zmianę w schemacie ART, c) zmiana schematu dawkowania tego samego leku z dwóch na raz dziennie nie będzie uważana za zmianę w schemacie ART, jeśli dane potwierdzają podobną ekspozycję i skuteczność;
- Poziom HIV-1 RNA w osoczu <50 kopii/ml podczas skriningu oraz w ciągu 6 i 12 miesięcy przed skriningiem;

W przypadku pacjentów kwalifikowanych z badania ATLAS:

- Stosowanie CAB LA 400 mg + RPV LA 600 mg Q4W lub cART przez minimum 52 tygodnie badania ATLAS zgodnie z wymogami dotyczącymi dawkowania aż do rozpoczęcia udziału w próbie ATLAS-2M;
- Poziom HIV-1 RNA w osoczu <50 kopii/ml podczas skringingu.

Kryteria wykluczenia

Kryteria wykluczenia przed skringiem lub pierwszym dniem dla pacjentów kwalifikowanych spoza badania ATLAS:

- Podczas każdego pomiaru HIV-1 RNA wynoszący ≥ 50 kopii/ml w ciągu 6 miesięcy przed skringiem;
- Podczas każdego pomiaru HIV-1 RNA wynoszący > 200 kopii/ml lub HIV-1 RNA wynoszący ≥ 50 kopii/ml podczas ≥ 2 pomiarów w ciągu 6-12 miesięcy przed skringiem;
- Wszelkie przerwy w przyjmowaniu leków w okresie między rozpoczęciem przyjmowania terapii antyretrowirusowej HIV a 6 miesięcy przed skringiem, z wyjątkiem krótkich okresów (trwających mniej niż 1 miesiąc), w których przyjmowanie wszystkich leków antyretrowirusowych zostało wstrzymane ze względu na tolerancję i/lub obawy dotyczące bezpieczeństwa;
- Każda zmiana na schemat drugiej linii, definiowana jako zmiana jednego leku lub wielu leków jednocześnie, z powodu niepowodzenia wirusologicznego (niepowodzenie wirusologiczne definiowane jako potwierdzony poziom HIV-1 RNA w osoczu ≥ 200 kopii/ml po początkowej supresji do < 50 kopii/ml podczas terapii HIV pierwszym schematem leczenia);
- Stosowanie w przeszłości dowolnego schematu obejmującego wyłącznie pojedynczą lub podwójną terapię HIV-1 (nawet w przypadku leczenia wyłącznie okołoporodowego);
- Pacjenci będący obecnie uczestnikami innych badań bądź przewidują, że zostaną włączeni do innych badań (z wyjątkiem badania ATLAS);

Kryteria wykluczenia w przypadku pacjentów kwalifikowanych z badania ATLAS:

- Podczas uczestnictwa w badaniu ATLAS poziom HIV-1 RNA wynoszący ≥ 50 kopii/ml w kolejnych pomiarach (≥ 2 następujących po sobie pomiarach);
- Podczas uczestnictwa w badaniu ATLAS poziom HIV-1 RNA wynoszący ≥ 200 kopii/ml w dowolnych pomiarze;
- HIV-1 RNA w osoczu ≥ 50 c / ml w więcej niż dwóch całkowitych pomiarach RNA HIV-1 w osoczu podczas udziału w badaniu 201585 będą wymagały bezpośredniej zgody monitora medycznego badania 207966 i wirusologa badania na udział w badaniu.

Pozostałe kryteria wykluczenia dla wszystkich pacjentów:

- Kobiety w ciąży, karmiące piersią lub planujące ciążę lub karmienie piersią w czasie trwania badania;
- Jakikolwiek dowody zebrane podczas skringingu na obecność chorób w stadium 3 zaawansowania stwierdzone przez ośrodek CDC (ang. *Centers for Disease and Prevention Control*), z wyjątkiem skórnej postaci mięsaka Kaposiego niewymagającego leczenia systemowego i liczby limfocytów CD4+ < 200 komórek/mm³;
- Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby od umiarkowanych do ciężkich;
- Wszelkie istniejące wcześniej schorzenia fizyczne lub psychiczne (uwzględniając zaburzenia związane z nadużywaniem substancji odurzających), które w opinii badacza mogą wpływać na zdolność pacjentów do przestrzegania harmonogramu dawkowania i/lub oceny protokołu lub mogą wpływać na bezpieczeństwo uczestników;
- Pacjenci uznani przez badacza za osoby z wysokim ryzykiem napadów, w tym pacjenci z niestabilnymi bądź słabo kontrolowanymi napadami padaczkowymi. Pacjenci z napadami w przeszłości mogli być włączeni do badania w przypadku uznania przez badacza, że ryzyko ponownego napadu jest niskie. Konieczne jest omówienie z lekarzem wszystkich przypadków wcześniejszych napadów przed włączeniem do badania;
- Wszyscy uczestnicy badania zostali przebadani pod kątem kiły. Z badania zostali wykluczeni pacjenci z nieleczonym zakażeniem kiłą II-rzędową lub III-rzędową, zdefiniowanym na podstawie dodatniego wyniku testu RPR (RPR, ang. *rapid plasma reagin*) lub dodatniego wyniku testu krętkowego bez wyraźnej dokumentacji leczenia.
- Pacjenci ze znacznym ryzykiem próby samobójczej określonym przez badacza. Podczas oceny ryzyka próby samobójczej konieczne jest uwzględnienie niedawnej historii zachowań samobójczych i/lub myśli samobójczych pacjentów;
- Pacjenci z tatuażami lub innymi stanami dermatologicznymi w okolicy pośladkowej, które mogą utrudniać ocenę reakcji w miejscu wstrzyknięcia;
- Dowody na zakażenie wirusowym zapaleniem wątroby typu B (HBV) na podstawie wyników badań w czasie skringingu w kierunku antygeny powierzchniowego wirusa zapalenia wątroby typu B (HBsAg), przeciwciał rdzeniowych wirusa zapalenia wątroby typu B (anty-HBc), przeciwciał powierzchniowych wirusa zapalenia wątroby typu B (anty-HBs) oraz HBV DNA definiowano w następujący sposób:

- ✓ Pacjenci z dodatnim antygenem powierzchniowym wirusa zapalenia wątroby typu B (HBsAg) zostali wykluczeni z badania;
- ✓ Pacjenci z negatywnym wynikiem na obecność przeciwciał anti-HBs, ale pozytywnym wynikiem na obecność przeciwciał anti-HBc (ujemny status HBsAg) i pozytywnym wynikiem na obecność DNA HBV zostali wykluczeni z badania;
- ✓ Pacjenci z pozytywnym wynikiem na obecność przeciwciał anti-HBc (ujemny status HBsAg) i pozytywnym wynikiem na obecność przeciwciał anti-HBs (wcześniejsze i/lub aktualne dane) są odporni na HBV i nie zostali wykluczeni z badania;
- Pacjenci bezobjawowi z przewlekłym zakażeniem wirusowego zapalenia wątroby typu C (HCV) nie zostaną wykluczeni z badania, jednakże badacze muszą dokładnie ocenić, czy wymagane jest specyficzne leczenie HCV; pacjenci, którzy prawdopodobnie będą wymagać leczenia HCV w ciągu 12 miesięcy, zostaną wykluczeni z badania. Leczenie HCV w trakcie badania może być dozwolone po 52. tygodniu po konsultacji z monitorem medycznym;
- Pacjenci ze współzakażeniem HCV mogli przystąpić do badania, jeśli:
 - ✓ Poziom enzymów wątrobowych spełniał kryteria wejściowe;
 - ✓ Pacjenci przeszli odpowiednie leczenie, choroba HCV nie jest zaawansowana oraz pacjenci nie będą wymagali leczenia przed wizytą w 52. tygodniu. Dodatkowe informacje (o ile są dostępne) na temat uczestników ze współzakażeniem HCV podczas skriningu powinny obejmować wyniki biopsji wątroby, badania fibroskanem, badania usg lub inne badania oceniające zwłóknienia, historię marskości wątroby lub inne niewyrównanej choroby wątroby, wcześniejsze leczenie oraz harmonogram/plan w przypadku leczenia HCV;
 - ✓ W przypadku gdy ostatnie dane z biopsji lub obrazowania nie są dostępne lub są niejednoznaczne, do weryfikacji kwalifikowalności należy wykorzystać wskaźnik FIB-4:
 - Wynik FIB-4 >3,25 stanowi kryterium wykluczenia;
 - Wynik FIB-4 1,45-3,25 wymaga konsultacji z monitorem medycznym;
- Niestabilna choroba wątroby (zdefiniowana następująco: obecność wodobrzusza, encefalopatia, koagulopatia, hipoalbuminemia, żylaki przełyku lub żołądka, utrzymująca się żółtaczka), znane nieprawidłowości dróg żółciowych (z wyjątkiem zespołu Gilberta, bezobjawowych kamieni żółciowych lub innej stabilnej przewlekłej choroby wątroby według oceny badacza);
- Historia marskości wątroby ze współistniejącym wirusowym zapalenia wątroby lub bez;
- Trwające lub klinicznie istotne zapalenie trzustki;
- Istotna klinicznie choroba sercowo-naczyniowa, zdefiniowana na podstawie historii/dowodów zastoinowej niewydolności serca, objawowej arytmii, dusznicy bolesnej/niedokrwienia, operacji pomostowania tętnic wieńcowych (CABG), przeszłoranej śródnaczyniowej angioplastyki wieńcowej lub jakiegokolwiek klinicznie istotnej choroby serca;
- Obecne choroby nowotworowe poza mięsakiem Kaposiego, rakiem podstawnokomórkowym, usuniętym, nieinwazyjnym rakiem płaskonabłonkowym skóry, śródnabłonkową neoplazją szyjki macicy, odbytu lub prącia, innymi zlokalizowanymi nowotworami wymagającymi porozumienia pomiędzy badaczem a monitorem medycznym badania w celu włączenia uczestników przed randomizacją;
- Jakiegokolwiek warunki, które w opinii badacza, mogą wpływać na wchłanianie, dystrybucję, metabolizm, wydalanie leku lub uniemożliwić uczestnikowi przyjęcie badanego leku;
- Występowanie w przeszłości lub aktualna alergia lub nietolerancja na badane leki, ich składniki bądź leki z ich klasy. Dodatkowo w przypadku stosowania heparyny podczas pobierania próbek farmakokinetycznych, uczestnicy z historią nadwrażliwości na heparynę lub trombocytopenię wywołaną heparyną nie mogą być włączani do badania;
- Aktualne lub przewidywane zapotrzebowanie na zastosowanie przewlekłej terapii lekami przeciwzakrzepowymi, dopuszczone jest stosowanie małych dawek kwasu acetylosalicylowego (≤325 mg) lub dziedziczna koagulacja i zaburzenia płytek krwi, takie jak hemofilia lub choroba von Willebranda;
- Pacjenci z mutacją związaną z opornością na leczenie INSTI lub NNRTI (za wyjątkiem mutacji K103N w odwrotnej transkryptazie);
- Jakiegokolwiek potwierdzone odchylenia od normy w wynikach badań laboratoryjnych stopnia 4;
- Jakiegokolwiek gwałtowne odchylenia od normy w wynikach badań laboratoryjnych podczas skriningu, które w opinii badacza mogłyby uniemożliwić uczestnictwo pacjenta w badaniu;
- Klirens kreatyniny <50 mL/min/1,73 m²;
- Poziom aminotransferazy alaninowej ≥3-krotności górnej granicy normy;
- Ekspozycja na lek eksperymentalny (z wyjątkiem leków stosowanych w badaniu ATLAS: kabotegrawir, długo działający kabotegrawir, długo działająca rylpiwiryna) lub szczerpienkę eksperymentalną w czasie 30 dni, pięciu

- okresów półtrwania badanego środka lub dwukrotności czasu trwania biologicznego działania badanego środka, w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy, przed pierwszym dniem badania;
- Stosowanie następujących leków w ciągu 28 dni przed skrinningiem: radioterapii, cytotoksycznych środków chemioterapeutycznych, leków w terapii gruźlicy, z wyjątkiem leczenia izoniazydu, leków przeciwzakrzepowych, immunomodulatorów zmieniających odpowiedź immunologiczną (przewlekle stosowane ogólnoustrojowe kortykosteroidy, interleukiny lub interferony). Do badania zostaną włączeni pacjenci stosujący krótkoterminowo ogólnoustrojowe kortykosteroidy (≤ 21 dni), kortykosteroidy miejscowe, wziewne lub donosowe;
 - Leczenie immunoterapeutyczną szczepionką HIV-1 w ciągu 90 dni od skriningu;
 - Leczenie dowolnym lekiem, z wyjątkiem uznanej terapii antyretrowirusowej, z udokumentowaną aktywnością przeciwko HIV-1 w ciągu 28 dni od pierwszego dnia badania. Dozwolone jest leczenie acyklowirem/walacyklowirem;
 - Stosowanie leków związanych z zaburzenia rytmu serca typu torsades de pointes;
 - Obecne lub wcześniejsze stosowanie etrawiryny;
 - Obecne stosowanie typranawiru/ritonawiru lub fosamprenawiru/ritonawiru;
 - Pacjenci stosujący leki zabronione, którzy nie chcą lub nie mogą zmienić ich na inne leki.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Cecha populacji/parametr	CAB LA +RPV LA Q8W	CAB LA+RPV LA Q4W
Liczebność populacji, N	522	523
Płeć, n (%)	Kobiety (płeć określona w momencie urodzenia)	137 (26)
	Kobiety (płeć deklarowana przez pacjenta)	142 (27)
Wiek, lata	Mediana (IQR)	42 (34; 51)
	≥ 50 lat, n (%)	143 (27)
BMI, kg/m ²	Mediana (IQR/zakres)	25,7 (23,0; 29,1/17,8; 48,3)
	≥ 30 lat, n (%)	113 (22)
Masa ciała, kg, mediana (IQR)	77,5 (68,7; 88,0)	78,0 (69,0; 88,7)
Rasa, n (%)	Biała	370 (71)
	Czarna lub Afroamerykanie	101 (19)
	Inna	51 (10)
Hiszpanie lub Latynosi (kategorie etniczne), n (%)	71 (14)	65 (12)
Początkowa liczba komórek CD4+, liczba komórek/ μ L, mediana (IQR)	642 (499; 827)	688 (523; 878)
CD4 (komórki/mm ³), n (%)	<350	35 (7)
	350- <500	96 (18)
	≥ 500	391 (75)
Koinfekcja, n (%)	WZW typu B	2 (<1)
	WZW typu C	5 (1)
Wcześniejsza ekspozycja na	Brak	327 (63)
	1-24 tyg.	69 (13)

CAB LA+RPV LA, n (%)	>24 tyg.	126 (24)	128 (24)
Wcześniejsza terapia antyretrowirusowa, n (%)	NNRTI	368 (70)	382 (73)
	INSTI	334 (64)	341 (65)
	PI	115 (22)	111 (21)
Wyniki parametrów laboratoryjnych, mediana (IQR)	Aminotransferaza alaninowa (IU/L)	19,0 (14,0; 27,0)	20,0 (14,0; 26,0)
	Aminotransferaza asparaginianowa (IU/L)	21,0 (17,0; 26,0)	21,0 (17,0; 25,0)
	Bilirubina całkowita (μmol)	8,0 (6,0; 12,0)	8,0 (6,0; 12,0)
	Triglicerydy (mmol/L)	1,18 (0,82; 1,66)	1,10 (0,80; 1,63)
	Całkowity cholesterol (mmol/L)	4,75 (4,10; 5,60)	4,78 (4,15; 5,45)
	Cholesterol HDL (mmol/L)	1,30 (1,15; 1,65)	1,35 (1,10; 1,65)
Charakterystyka interwencji			
		CAB LA+RPV LA Q8W	CAB LA +RPV LA Q4W
Dawkowanie	faza skringingu	<p>Doustna postać kabotegrawiru (30 mg) i ryłpiwiryny (25 mg) w celu ustalenia indywidualnej tolerancji przed podaniem postaci LA <u>(z wyjątkiem pacjentów kwalifikowanych do badania z próby ATLAS, którzy gotowi byli do objęcia terapią długo działającą CAB+RPV)</u>.</p> <p>Następnie w 4 tygodniu pacjenci z grupy 400 mg CAB LA + 600 mg RPV LA Q4W otrzymali kabotegrawir w dawce wprowadzającej wynoszącej 600 mg oraz ryłpiwirynę w dawce 900 mg.</p> <p>Natomiast pacjenci z grupy 600 mg CAB LA + 900 mg RPV LA Q8W otrzymali kabotegrawir w dawce wynoszącej 600 mg oraz ryłpiwirynę w dawce 900 mg w 4 oraz 8 tygodniu, a następnie kontynuowali jego przyjmowanie co 8 tygodni.</p>	
	faza maintenance	Długo działający 600 mg CAB+ 900 mg RPV co 8 tyg. w iniekcjach domięśniowych	Długo działający kabotegrawir + ryłpiwiryna (400 mg CAB+ 600 mg RPV co 4 tyg. w iniekcjach domięśniowych)
	faza extension	Kontynuacja 600 mg CAB LA + 900 mg RPV LA Q8W	Kontynuacja 400 mg CAB LA + 600 mg RPV LA Q4W
Sposób podawania leku	faza skringingu	Doustnie w formie tabletek	
	faza maintenance	Długo działające preparaty kabotegrawiru ryłpiwiryny podawano na drodze iniekcji domięśniowych	
	faza extension	Długo działające preparaty kabotegrawiru ryłpiwiryny podawano na drodze iniekcji domięśniowych	
Okres leczenia	<p>4 tygodnie – faza skringingu</p> <p>Do 100 tygodni – faza leczenia podtrzymującego</p> <p>Kontynuacja terapii u pacjentów, którzy pomyślnie ukończyli fazę <i>maintenance</i></p>		
Okres obserwacji	<p>4 tygodnie – faza skringingu</p> <p>Do 100 tygodni – podczas fazy <i>maintenance</i></p> <p>Kontynuacja obserwacji podczas fazy <i>extension</i></p>		

Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Wiremia w osoczu na poziomie ≥ 50 kopii/ml (HIV-1 RNA ≥ 50 kopii/ml)	Pierwszorzędownym punktem końcowym była liczba i odsetek pacjentów, z wiremią w osoczu na poziomie ≥ 50 kopii/ml w w populacji ITT w 48 tygodniu zmierzona przy zastosowaniu algorytmu oceny stanu chwilowego (FDA).	n (%)
Supresja wirusologiczna (wiremia w osoczu na poziomie HIV-1 RNA < 50 kopii/ml)	Wystąpienie supresji wirusologicznej zdefiniowanej poprzez poziom wiremii wynoszący poniżej 50 kopii/ml w 48 tygodniu, zmierzona przy zastosowaniu algorytmu oceny stanu chwilowego (FDA).	n (%)
Potwierdzone niepowodzenie wirusologiczne (ang. <i>confirmed virological failure</i>)	Wystąpienie niepowodzenia wirusologicznego zdefiniowanego jako: co najmniej 200 kopii RNA HIV-1 w osoczu/ml po uprzedniej supresji wirusologicznej do mniej niż 200 kopii/ml lub dwa kolejne pomiary, wskazujące na wzrost o $>0,5 \log_{10}$ kopii RNA HIV-1/ml w osoczu RNA HIV-1 od wartości nadiru w trakcie trwania badania, przy najniższej wartości wynoszącej co najmniej 200 kopii/ml. Pacjenci, u których raportowano wystąpienie niepowodzenia wirusologicznego, zostali wycofani z badania. Niepowodzenie wirusologiczne potwierdzano badaniem liczby kopii RNA HIV-1 w osoczu w odstępie 2–4 tygodni.	n (%)
Brak odpowiedzi wirusologicznej	Brak odpowiedzi wirusologicznej zdefiniowano jako zmniejszenie liczby kopii RNA HIV-1 w osoczu o mniej niż $1,0 \log_{10}$ /ml do 4. tygodnia lub kiedy dwa kolejne pomiary wskazują na zmniejszenie liczby kopii RNA HIV-1 w osoczu o co najmniej 200 kopii/ml po 16 tygodniach.	n (%)
Oporność wirusologiczna u pacjentów z potwierdzonym niepowodzeniem wirusologicznym	Wystąpienie mutacji oporności na zastosowane leczenia (CAB lub RPV).	n (%)
Akceptacja ISRs (<i>Perception of Injection Questionnaire, PIN</i>)	W ramach kwestionariusza wchodzi 4 domeny oceniające: akceptację wystąpienia reakcji w miejscu wstrzyknięcia (ISRs), niepokój związany z ISRs, wpływ na sen i sprawność nóg. 5 indywidualnych pozycji ocenia: ból podczas wstrzyknięcia, niepokój przed i po wstrzyknięciach, chęć poddania się iniekcjom w przyszłości i ogólna satysfakcja ze sposobu podania leku. Kwestionariusz ten to zmodyfikowana forma Vaccines' Perception of Injection (VAPI) questionnaire. Akceptację ISRs oceniano od 8 do 24 i 48 tyg. (lub w momencie wycofania pacjentów z leczenia) i wyniki tylko dla tej domeny zostały uwzględnione przez autorów badania w ramach analizy statystycznej.	Średnia (SD)
Akceptacja leczenia ogółem (<i>Chronic Treatment Acceptance Questionnaire, ACCEPT</i>)	3 składowe wpływające na całkowitą liczbę punktów dla akceptacji leczenia ogółem były uwzględnione w ramach omawianego kwestionariusza, który ocenia ogólną akceptację stosowanego leczenia w oparciu o jego zalety i wady. Analizowano zmianę liczby punktów dla domeny akceptacja ogółem w 24 i 48 tyg.	Średnia (95% CI)

	(lub w momencie wycofania pacjentów z leczenia) względem wartości wyjściowych.	
Ocena satysfakcji pacjentów z leczenia (HIV Treatment Satisfaction Questionnaire status, HIVTSQs & wersja zmieniona HIVTSQc)	Kwestionariusz HIVTSQs składa się z 12 pozycji. 11 z nich wpływa na całkowitą liczbę punktów dla satysfakcji z leczenia oraz 1 składnik do oceny bólu/dyskomfortu. Ocenę satysfakcji pacjenta z zastosowanego leczenia antyretrowirusowego przeprowadzono wejściowo, a następnie w 24 i 48 tyg. leczenia (lub w momencie wycofania pacjentów z leczenia) wg HIVTSQs oraz w 48 tyg dla HIVTSQc.	Adjusted difference (95% CI), n (%)
Ocena preferencji pacjentów w zakresie zastosowanego leczenia	Kwestionariusz złożony z 3 pozycji zawierający pojedyncze pytania oceniające preferencję pacjentów, wraz z pytaniami oceniającymi atrybuty wspierające te preferencje, dla CAB LA + RPV LA w porównaniu z doustną postacią CAB + RPV oraz schematem podania Q8W lub Q4W. Wyniki dotyczą 48 tyg. punktu odciążenia (lub momentu wycofania pacjentów z leczenia).	n (%)
Jakość życia oceniana wg kwestionariusza HIV/AIDS-Targeted Quality of Life (HAT-QoL)	Na potrzeby badania wybrano 3 z 9 domen kwestionariusza HAT-QoL, mierzące satysfakcję z życia, obawy związane z ujawnieniem choroby oraz ocena odczuć pacjenta związanych z zastosowanym leczeniem. Analizowano zmianę liczby punktów w 24 i 48 tyg. (lub w momencie wycofania pacjentów z leczenia) względem wartości wyjściowych	opisowo
Bezpieczeństwo	W ramach bezpieczeństwa oceniano liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły: zdarzenia niepożądane ogółem, poszczególne AEs, ciężkie zdarzenia niepożądane (sAE, ang. <i>serious adverse event</i>), zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, przerwanie udziału w badaniu oraz zgony. Zdarzenia niepożądane zostały ocenione zgodnie ze skalami określonymi przez Division of AIDS (DAIDS <i>Adverse Event Grading Tables</i>).	n (%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych

Tabela 35. Charakterystyka badania ATLAS (Swindells 2020 [11], Murray 2019_ppt [8], Margolis 2019_abstrakt [9], Swindells 2019_abstrakt [10], Murray 2020 [16])

Badanie		ATLAS
Ocena wg skali Cochrane		Średnie ryzyko błędu (umiarkowana wiarygodność)**
Liczba ośrodków		Wieloośrodkowe (115 ośrodków w 13 krajach)
Metodyka	Typ badania	Badanie fazy III, randomizowane, przeprowadzone w schemacie grup równoległych (<i>podtyp II A</i>), badanie bez zaślepienia (<i>open-label</i>)
	Opis randomizacji	Pacjentów randomizowano w stosunku 1: 1 do 2 grup: do grupy kontynuującej stosowanie doustnej terapii przeciwwirusowej lub do grupy otrzymującej kabotegrawir w połączeniu z rylpiwiryną. Randomizacja ze stratyfikacją względem: (a) klasy trzeciego leku (INSTI, NNRTI lub PI), (b) płci przy urodzeniu. Randomizacja centralna, blokowa.
	Zaślepienie	Badanie zostało opisane jako <i>open-label</i> . Z protokołu ATLAS Wybór otwartego projektu badania ma uzasadnienie metodologiczne i jest adekwatny w stosunku do celów omawianego eksperymentu. Przeprowadzenie podwójnego zaślepienia byłoby bardzo utrudnione, biorąc pod uwagę logistyczne wyzwania związane z zaślepieniem każdego schematu.

	<p>Istotne zwiększenie liczby stosowanych leków w przypadku zastosowania w badaniu podwójnej imitacji mogłoby zarówno znacząco utrudnić przestrzeganie zaleceń, jak i zniechęcić do uczestnictwa w badaniu.</p> <p>Pacjenci otrzymujący placebo w postaci wstrzyknięć mogą ponadto uważać, że otrzymują wstrzyknięcia CAB LA + RPV CA, a wówczas stosowanie przez nich leków doustnych może wiązać się z mniejszym <i>compliance</i>.</p> <p>Ponadto ważnym, drugorzędowym celem badania ATLAS jest analiza akceptacji i preferencji pacjentów związana z zastosowaniem nowego schematu leczenia w postaci wstrzyknięć w porównaniu do standardowej, codziennej terapii doustnej cART. W związku z tym niezaślepienie badania pozwala na uzyskanie danych odnośnie preferencji pacjentów, co byłoby niemożliwe do uzyskania w przypadku zastosowania w badaniu podwójnego zaślepienia z podwójną imitacją (<i>double-blind</i> oraz <i>double-dummy</i>).</p>
Hipoteza badawcza	<i>Non-inferiority</i> (CAB LA+RPV LA Q4W vs. cART)
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów z wiremią w osoczu na poziomie ≥ 50 kopii/ml w 48 tygodniu ustalony przy zastosowaniu algorytmu oceny stanu chwilowego FDA (HIV-1 RNA ≥ 50 kopii/ml); <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów z wiremią w osoczu na poziomie < 50 kopii/ml w 48 tygodniu ustalony przy zastosowaniu algorytmu oceny stanu chwilowego FDA (HIV-1 RNA < 50 kopii/ml); wyniki wirusologiczne w zależności od przeprowadzonej stratyfikacji w momencie randomizacji i innych parametrów ocenianych na wejściu do badania; potwierdzone niepowodzenie wirusologiczne (poziom HIV-1 RNA w osoczu ≥ 200 kopii/ml w dwóch kolejnych pomiarach); liczba limfocytów CD4+; adherencja terapeutyczna; punkty końcowe związane z oceną pacjenta (PROs): ocena satysfakcji pacjentów z leczenia (HIVTSQs), ocena akceptacji leczenia (ACCEPT), ocena preferencji leczenia. <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane (AE); przerwanie udziału w badaniu; parametry laboratoryjne.
Analiza ITT	Zachowana w ocenie skuteczności klinicznej oraz w analizie bezpieczeństwa. Dla punktu końcowego: wiremia w osoczu na poziomie < 50 kopii/ml oraz ≥ 50 kopii/ml przeprowadzono dodatkowo analizy dla populacji PP (<i>per-protocol</i>).
Utrata pacjentów z badania	<p>Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania: 26 osób (8,4%)* w grupie CAB LA + RPV LA oraz 18 pacjentów (5,8%)* przydzielonych do grupy cART.</p> <p>Przyczyny utraty pacjentów z badania (utrata z fazy <i>maintenance</i>):</p> <p><u>w grupie CAB LA + RPV LA:</u> 13 pacjentów (4,2%)* \rightarrow zdarzenia niepożądane; 3 (1%)* \rightarrow brak skuteczności leczenia; 5 (1,6%)* \rightarrow naruszenie protokołu badania; 1 (0,3%)* \rightarrow spełnienie określonego przez protokół kryterium wykluczenia; 1 (0,3%)* \rightarrow utrata z okresu <i>follow-up</i>; 2 (0,65%)* \rightarrow wycofanie przez lekarza; 1 (0,3%)* \rightarrow wycofanie</p> <p><u>w grupie cART:</u> 5 osób (1,6%)* \rightarrow zdarzenia niepożądane; 4 (1,3%)* \rightarrow brak skuteczności leczenia; 3 (1%)* \rightarrow naruszenie protokołu badania; 1 (0,3%)* \rightarrow utrata z okresu <i>follow-up</i>; 5 (1,6%)* \rightarrow wycofanie</p>
Źródła finansowania	ViV Healthcare oraz Janssen
Publikacje do badania/inne źródła	Swindells 2020 [11], Murray 2019_ppt [8], Margolis 2019_abstrakt [9], Swindells 2019_abstrakt [10], Murray 2020 [16]
Identyfikatory badania	NCT02951052
Kryteria włączenia	
	<ul style="list-style-type: none"> Dorośli pacjenci w wieku ≥ 18 lat (lub ≥ 19 lat jeśli wymagają tego lokalne agencje regulacyjne) w momencie podpisania świadomej zgody;

- Pacjenci stosujący nieprzerwanie leki przeciwwirusowe w bieżącym schemacie (początkowy lub drugi schemat) w okresie co najmniej 6 miesięcy przed skринingiem. Jakakolwiek wcześniejsza zmiana, definiowana jako zmiana jednego lub wielu leków jednocześnie, musiała nastąpić ze względu na tolerancję/bezpieczeństwo, dostęp do leków, lub wygodę/uproszczenie i nie mogła nastąpić z powodu niepowodzenia leczenia (HIV-1 RNA \geq 400 kopii/ml);
- Pacjenci stosujący akceptowalne aktualne schematy antyretrowirusowe (początkowy lub drugi) uwzględniające dwa nukleozydowe/nukleotydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTIs) oraz jeden z następujących leków: INI z wyjątkiem ABC/DTG/3TC (początkowy lub drugi schemat cART), NNRTI (początkowy lub drugi schemat cART), wzmocniony PI lub niewzmocniony atazanawir (ze względu na bezpieczeństwo/tolerancję musi być albo początkowym schematem albo z jedną zmianą w ramach klasy w przeszłości). Dodanie, wycofanie lub zmiana leków stosowanych w terapii HIV na podstawie właściwości przeciwwirusowych poszczególnych terapii będzie stanowiła zmianę w zakresie terapii ART, z następującymi wyjątkami: a) zmiany w przeszłości w formulacji danych leków lub wzmocnionego działania leków, które nie przełożą się na skuteczność stosowanych terapii w ciągu 3 miesięcy przed skринingiem, b) biorąc pod uwagę dane dotyczące okołoporodowego stosowania NRTI, jako terapii uzupełniającej do stosowanej terapii HAART nie będzie uważane za zmianę w schemacie ART, c) zmiana schematu dawkowania tego samego leku z dwóch na raz dziennie nie będzie uważana za zmianę w schemacie ART, jeśli dane potwierdzają podobną ekspozycję i skuteczność;
- Poziom HIV-1 RNA w osoczu <50 kopii/ml podczas skринingu oraz w ciągu 6 i 12 miesięcy przed skринingiem;

W przypadku kobiet biorących udział w badaniu:

- Brak ciąży (potwierdzony na podstawie negatywnego wyniku testu ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (hCG) w surowicy podczas skринingu oraz negatywnego wyniku testu hCG w moczu w momencie randomizacji), brak karmienia piersią oraz spełnienie co najmniej jednego z poniższych warunków:
 - ✓ Potencjał niereprodukcyjny zdefiniowany jako:
 - kobiety w wieku przedmenopauzalnym spełniające jedno z następujących kryteriów: udokumentowane podwiązanie jajowodów, udokumentowana histeroskopia procedura okluzji jajowodów z kontrolnym potwierdzeniem obustronnego zamknięcia jajowodu, usunięcie macicy, udokumentowane obustronne wycięcie jajników;
 - okres pomenopauzalny definiowany jako 12-miesięczny okres samoistnego braku miesiączki (w wątpliwych przypadkach konieczność pobrania krwi z oznaczeniem stężenia hormonu folikulotropowego (FSH) i estradiolu odpowiadających menopauzie. Kobiety stosujące hormonalną terapię zastępczą, u których stan menopauzy jest wątpliwy, będą musiały stosować jedną z wysoce skutecznych metod antykoncepcji w przypadku chęci kontynuowania stosowania hormonalnej terapii zastępczej w trakcie trwania badania. W przeciwnym razie konieczne jest przerwanie stosowania hormonalnej terapii zastępczej w celu potwierdzenia stanu pomenopauzalnego przed włączeniem do badania;
 - ✓ Potencjał reprodukcyjny oraz wyrażenie zgody na zastosowanie jednej z opcji wymienionych na zmodyfikowanej liście wysoce skutecznych metod zapobiegania ciąży u kobiet o potencjale rozrodczym na 30 dni przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku, przez cały okres trwania badania oraz przez co najmniej 30 dni po zakończeniu przyjmowania wszystkich doustnych leków stosowanych w trakcie badania oraz przez co najmniej 52 tygodnie po zakończeniu przyjmowania CAB LA + RPV LA;
- Podpisanie świadomej zgody na udział w badaniu, obejmującej zgodność z wymaganiami oraz ograniczeniami wymienionymi w formularzu oraz protokole;
- W przypadku Francji do badania będą kwalifikowani chorzy, którzy należą do danej kategorii zabezpieczenia społecznego lub są jej beneficjentami.

Kryteria wykluczenia

Kryteria wykluczenia przed skринingiem lub pierwszym dniem:

- Podczas każdego pomiaru HIV-1 RNA wynoszący \geq 50 kopii/ml w ciągu 6 miesięcy przed skринingiem i po potwierdzeniu supresji do <50 kopii/ml przy aktualnym schemacie ART;
- Podczas każdego pomiaru HIV-1 RNA wynoszący $>$ 200 kopii/ml lub HIV-1 RNA wynoszący \geq 50 kopii/ml podczas \geq 2 pomiarów w ciągu 6-12 miesięcy przed skринingiem i po potwierdzeniu supresji do <50 kopii/ml;
- Wszelkie przerwy w przyjmowaniu leków w okresie między rozpoczęciem przyjmowania terapii antyretrowirusowej HIV a 6 miesięcy przed skринingiem, z wyjątkiem krótkich okresów (trwających mniej niż 1 miesiąc), w których przyjmowanie wszystkich leków antyretrowirusowych zostało wstrzymane ze względu na tolerancję i/lub obawy dotyczące bezpieczeństwa;
- Każda zmiana na schemat drugiej linii, definiowana jako zmiana jednego leku lub wielu leków jednocześnie, z powodu niepowodzenia wirusologicznego (niepowodzenie wirusologiczne definiowane jako potwierdzony

poziom HIV-1 RNA w osoczu ≥ 400 kopii/ml po początkowej supresji do <50 kopii/ml podczas terapii HIV pierwszym schematem leczenia);

- Stosowanie ABC/DTG/3TC jako aktualnego schematu leczenia;
- Stosowanie w przeszłości dowolnego schematu obejmującego wyłącznie pojedynczą terapię NNRTI (nawet w przypadku leczenia wyłącznie okołoporodowego) lub jedynie pojedynczą lub podwójną terapię NRTI przed rozpoczęciem leczenia cART;
- Pacjenci będący obecnie uczestnikami innych badań bądź przewidują, że zostaną włączeni do innych badań;
- Kobiety w ciąży, karmiące piersią lub planujące ciążę lub karmienie piersią w czasie trwania badania;
- Jakiegokolwiek dowody zebrane podczas skriningu na obecność chorób w stadium 3 zaawansowania stwierdzone przez ośrodek CDC (ang. *Centers for Disease and Prevention Control*), z wyjątkiem skórnej postaci mięsaka Kaposiego niewymagającego leczenia systemowego lub obecnej w przeszłości bądź aktualnie liczby limfocytów CD4+ <200 komórek/mm³;
- Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby od umiarkowanych do ciężkich;
- Wszelkie istniejące wcześniej schorzenia fizyczne lub psychiczne (uwzględniając zaburzenia związane z nadużywaniem substancji odurzających), które w opinii badacza mogą wpływać na zdolność pacjentów do przestrzegania harmonogramu dawkowania i/lub oceny protokołu lub mogą wpływać na bezpieczeństwo uczestników;
- Pacjenci uznani przez badacza za osoby z wysokim ryzykiem napadów, w tym pacjenci z niestabilnymi bądź słabo kontrolowanymi napadami padaczkowymi. Pacjenci z napadami w przeszłości mogli być włączeni do badania w przypadku uznania przez badacza, że ryzyko ponownego napadu jest niskie. Konieczne jest omówienie z lekarzem wszystkich przypadków wcześniejszych napadów przed włączeniem do badania;
- Wszyscy uczestnicy badania zostaną przebadani pod kątem kiły (test RPR [ang. *rapid plasma reagin*]). Uczestnicy badania z nieleczonym zakażeniem kiłą, zdefiniowanym na podstawie dodatniego wyniku testu RPR bez wyraźnej dokumentacji leczenia, zostaną wykluczeni z badania. Uczestnicy badania z dodatnim wynikiem testu RPR, którzy nie zostali poddani leczeniu, mogą zostać ponownie przebadani co najmniej 30 dni po zakończeniu leczenia antybiotykami w kierunku kiły;
- Pacjenci ze znacznym ryzykiem próby samobójczej określonym przez badacza. Podczas oceny ryzyka próby samobójczej konieczne jest uwzględnienie niedawnej historii zachowań samobójczych i/lub myśli samobójczych pacjentów;
- Pacjenci z tatuażami lub innymi stanami dermatologicznymi w okolicy pośladowej, które mogą utrudniać ocenę reakcji w miejscu wstrzyknięcia;
- Dowody na zakażenie wirusowym zapaleniem wątroby typu B (HBV) na podstawie wyników badań w czasie skriningu w kierunku antygeny powierzchniowego wirusa zapalenia wątroby typu B (HBsAg), przeciwciał rdzeniowych wirusa zapalenia wątroby typu B (anty-HBc), przeciwciał powierzchniowych wirusa zapalenia wątroby typu B (anty-HBs) oraz HBV DNA definiowano w następujący sposób:
 - ✓ Pacjenci z dodatnim antygenem powierzchniowym wirusa zapalenia wątroby typu B (HBsAg) są wykluczani z badania;
 - ✓ Pacjenci z negatywnym wynikiem na obecność przeciwciał anty-HBs, ale pozytywnym wynikiem na obecność przeciwciał anty-HBc (ujemny status HBsAg) i pozytywnym wynikiem na obecność DNA HBV są wykluczani z badania;

Pacjenci z pozytywnym wynikiem na obecność przeciwciał anty-HBc (ujemny status HBsAg) i pozytywnym wynikiem na obecność przeciwciał anty-HBs (wcześniejsze i/lub aktualne dane) są odporni na HBV i nie są wykluczani z badania.

- Pacjenci bezobjawowi z przewlekłym zakażeniem wirusowego zapalenia wątroby typu C (HCV) nie będą wykluczani z badania, jednakże badacze muszą dokładnie ocenić, czy wymagane jest specyficzne leczenie HCV; pacjenci, którzy prawdopodobnie będą wymagać leczenia HCV w ciągu 12 miesięcy, zostaną wykluczeni z badania (leczenie HCV w trakcie badania może być dozwolone po 48. tygodniu po konsultacji z monitorem medycznym. Pacjenci ze współzakażeniem HCV będą mogli przystąpić do badań fazy 3, jeśli:
 - ✓ Poziom enzymów wątrobowych spełnia kryteria wejściowe;
 - ✓ Pacjenci przeszli odpowiednie leczenie, choroba HCV nie jest zaawansowana oraz pacjenci nie będą wymagali leczenia przed wizytą w 48. tygodniu. Dodatkowe informacje (o ile są dostępne) na temat uczestników ze współzakażeniem HCV podczas skriningu powinny obejmować wyniki biopsji wątroby, badania fibroscanem, badania usg lub innych badań oceniających zwłóknienia, historię marskości wątroby lub innej niewywrótnanej choroby wątroby, wcześniejsze leczenie oraz harmonogram/plan w przypadku leczenia HCV;
 - ✓ W przypadku gdy ostatnie dane z biopsji lub obrazowania nie są dostępne lub są niejednoznaczne, do weryfikacji kwalifikowalności należy wykorzystać wskaźnik FIB-4:

- Wynik FIB-4 >3,25 stanowi kryterium wykluczenia;
- Wynik FIB-4 1,45-3,25 wymaga konsultacji z monitorem medycznym;
- Niestabilna choroba wątroby (zdefiniowana następująco: obecność wodobrzusza, encefalopatia, koagulopatia, hipoalbuminemia, żylaki przełyku lub żołądka, utrzymująca się żółtaczka), znane nieprawidłowości dróg żółciowych (z wyjątkiem zespołu Gilberta, bezobjawowych kamieni żółciowych lub innej stabilnej przewlekłej choroby wątroby według oceny badacza);
- Historia marskości wątroby ze współistniejącym wirusowym zapalenia wątroby lub bez;
- Trwające lub klinicznie istotne zapalenie trzustki;
- Istotna klinicznie choroba sercowo-naczyniowa, zdefiniowana na podstawie historii/dowodów zastoinowej niewydolności serca, objawowej arytmii, dusznicy bolesnej/niedokrwienia, operacji pomostowania tętnic wieńcowych (CABG), przeszłornej śródnaczyniowej angioplastyki wieńcowej (PTCA) lub jakiegokolwiek klinicznie istotnej choroby serca;
- Obecne choroby nowotworowe poza mięsakiem Kaposiego, rakiem podstawnokomórkowym, usuniętym, nieinwazyjnym rakiem płaskonabłonkowym skóry, śródnabłonkową neoplazją szyjki macicy, odbytu lub prącia, innymi zlokalizowanymi nowotworami wymagającymi porozumienia pomiędzy badaczem a monitorem medycznym badania w celu włączenia uczestników przed randomizacją;
- Jakiegokolwiek warunki, które w opinii badacza, mogą wpływać na wchłanianie, dystrybucję, metabolizm, wydalanie leku lub uniemożliwić uczestnikowi przyjęcie badanego leku;
- Występowanie w przeszłości lub aktualna alergia lub nietolerancja na badane leki, ich składniki bądź leki z ich klasy. Dodatkowo w przypadku stosowania heparyny podczas pobierania próbek farmakokinetycznych, uczestnicy z historią nadwrażliwości na heparynę lub trombocytopenię wywołaną heparyną nie mogą być włączani do badania;
- Aktualne lub przewidywane zapotrzebowanie na zastosowanie przewlekłej terapii lekami przeciwzakrzepowymi, dopuszczone jest stosowanie małych dawek kwasu acetylosalicylowego (≤ 325 mg);
- Pacjenci z mutacją związaną z opornością na leczenie INSTI lub NNRTI (za wyjątkiem mutacji K103N w odwrotnej transkryptazie);
- Jakiegokolwiek potwierdzone odchylenia od normy w wynikach badań laboratoryjnych stopnia 4;
- Jakiegokolwiek gwałtowne odchylenia od normy w wynikach badań laboratoryjnych podczas skriningu, które w opinii badacza mogłyby uniemożliwić uczestnictwo pacjenta w badaniu;
- Klirens kreatyniny < 50 mL/min/1,73 m²;
- Poziom aminotransferazy alaninowej ≥ 3 -krotności górnej granicy normy;
- Ekspozycja na lek eksperymentalny lub szczepionkę eksperymentalną w czasie 30 dni, pięciu okresów półtrwania badanego środka lub dwukrotności czasu trwania biologicznego działania badanego środka, w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy, przed pierwszym dniem badania;
- Stosowanie następujących leków w ciągu 28 dni przed skrinowaniem: radioterapii, cytotoksycznych środków chemioterapeutycznych, leków w terapii gruźlicy, z wyjątkiem leczenia izoniazidu, leków przeciwzakrzepowych, immunomodulatorów zmieniających odpowiedź immunologiczną (przewlekłe stosowane ogólnoustrojowe kortykosteroidy, interleukiny lub interferony). Do badania zostaną włączeni pacjenci stosujący krótkoterminowo ogólnoustrojowe kortykosteroidy (≤ 21 dni), kortykosteroidy miejscowe, wziewne lub donosowe;
- Leczenie immunoterapeutyczną szczepionką HIV-1 w ciągu 90 dni od skriningu;
- Leczenie dowolnym lekiem, z wyjątkiem uznanej terapii antyretrowirusowej, z udokumentowaną aktywnością przeciwko HIV-1 w ciągu 28 dni od pierwszego dnia badania;
- Stosowanie leków związanych z zaburzenia rytmu serca typu *torsades de pointes*;
- Obecne lub wcześniejsze stosowanie etrawiryny;
- Obecne stosowanie typranawiru/ritonawiru lub fosamprenawiru/ritonawiru;
- Pacjenci stosujący leki zabronione, którzy nie chcą lub nie mogą zmienić ich na inne leki. Leki niedozwolone w trakcie trwania badania:
 - ✓ Szczepionki immunoterapeutyczne przeciwko wirusowi HIV podczas każdego etapu badania;
 - ✓ Inne leki eksperymentalne, leki antyretrowirusowe niewymienione w protokole, cytotoksyczna chemioterapia, radioterapia;
 - ✓ Immunomodulatory podawane ogólnoustrojowo (takie jak interleukina i interferon). Uwzględnienie leków miejscowych o znacznej ekspozycji ogólnoustrojowej i skutkach ogólnoustrojowych. Dozwolone jest stosowanie miejscowego imikwimodu;
 - ✓ Acetaminofen (paracetamol) zabroniony u pacjentów z ostrym wirusowym zapaleniem wątroby;

- ✓ Należy unikać przewlekłego stosowania ogólnoustrojowych (doustnych lub pozajelitowych) glikokortykoidów ze względu na ich działanie immunosupresyjne i potencjalne zmniejszenie stężenia RPV w osoczu. Jednakże Dozwolone są krótkie cykle leczenia doustnym prednizonem/prednizolonem/metyloprednizolonem (np. leczenie wspomagające zapalenia płuc wywołanego przez patogen *Pneumocystis* z ≤21 dniami zmniejszania dawki prednizonu). Dozwolone jest stosowanie pojedynczej dawki ogólnoustrojowego deksametazonu (więcej niż jedna dawka deksametazonu w trakcie leczenia jest niedozwolona, ponieważ może spowodować znaczące zmniejszenie stężenia RPV w osoczu). Stosowanie glikokortykoidów miejscowych, wziewnych lub donosowych jest dozwolone;
- ✓ Leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu C jest zabronione podczas fazy podtrzymującej przed analizą głównego punktu końcowego w 48. tygodniu, a terapia HCV oparta na interferonie lub stosowanie jakichkolwiek leków, które mogą powodować zdarzenia niepożądane: interakcje leków z badanym lekiem są zabronione przez cały okres trwania badania;
- ✓ W przypadku pacjentów otrzymujących CAB i/lub RPV, następujące leki nie mogą być podawane jednocześnie, ponieważ mogą znacząco obniżyć poziom CAB i/lub RPV: karbamazepina, okskarbazepina, fenobarbital, fenytoina, ryfabutyna, ryfampicyna/ryfampina, ryfapentyna, ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*);
- ✓ Pacjenci muszą przerwać następujące leczenie (lub zmienić na dopuszczalną alternatywę) podczas przyjmowania RPV w postaci doustnej: leczenie inhibitorami pompy protonowej, takimi jak ezomeprazol, lanzoprazol, omeprazol, pantoprazol i rabeprazol, leczenie deksametazonem podawanym ogólnoustrojowo (więcej niż pojedyncza dawka, zarówno w przypadku doustnego RPV, jak i RPV LA). Uczestnik nie może zostać zrandomizowany do badania w sytuacji, w której nie może zaprzestać stosowania lub nie może zmienić niedozwolonego leku na dopuszczalną alternatywę podczas leczenia RPV;
- ✓ W przypadku pacjentów otrzymujących CAB LA i RPV LA zabronione jest stosowanie leków przeciwzakrzepowych przez ponad 14 dni, z wyjątkiem stosowania leków przeciwzakrzepowych w profilaktyce żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (np. profilaktyka pooperacyjna żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej) lub stosowanie małych dawek kwasu acetylosalicylowego (≤325 mg). Należy unikać ogólnoustrojowego leczenia przeciwzakrzepowego (w tym dawek profilaktycznych) w dniu, podczas którego wykonane jest wstrzyknięcie domięśniowe. Stosowanie wszystkich zabronionych leków zmniejszających stężenie kabotegrawiru lub ryłpiwiryny powinno zostać przerwane na co najmniej 4 tygodnie lub co najmniej trzy okresy półtrwania (w zależności od tego, który z nich jest dłuższy) przed przyjęciem pierwszej dawki leku. Stosowanie pozostałych leków zabronionych w czasie trwania badania powinno zostać przerwane na co najmniej 2 tygodnie lub co najmniej trzy okresy półtrwania (w zależności od tego, który z nich jest dłuższy) przed przyjęciem pierwszej dawki leku.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Cecha populacji/parametr	CAB LA+RPV LA Q4W	cART
Liczebność populacji, N	308	308
Wiek w latach, mediana (zakres)	40 (21; 74)	43 (18; 82)
Płeć żeńska, n (%)	99 (32)	104 (34)
	<35, n (%)	80 (26)
Wiek w latach	35-49, n (%)	162 (53)
	≥50, n (%)	66 (21)
Wskaźnik BMI, mediana (zakres)	26 (15; 51)	26 (18; 58)
	Biała	214 (69)
Rasa, n (%)	Czarna	62 (20)
	Azjatycka	22 (7)
	Inna	10 (3)
CD4 (komórki/mm ³), mediana (zakres)	654 (185; 1903)	653 (150; 2543)
	<350	23 (7)

CD4 (komórki/mm ³), n (%)	350-499	56 (18)	57 (19)
	≥500	229 (74)	224 (73)
Czas od pierwszej terapii ART w miesiącach, mediana (zakres)		52 (7; 222)	52 (7; 257)
Klasa trzeciego leku ART, <i>baseline</i> , n (%)	NNRTI	155 (50)	155 (50)
	INSTI	102 (33)	99 (32)
	PI	51 (17)	54 (18)
Charakterystyka interwencji			
Dawkowanie oraz sposób podania	<p>Kabotegrawir w dawce 30 mg w połączeniu z ryłpiwiryną w dawce 25 mg raz na dobę, doustnie, podczas jedzenia, w celu oceny bezpieczeństwa oraz zdarzeń niepożądanych przez pierwsze 4 tygodnie (doustna faza wprowadzająca). Po zakwalifikowaniu się do leczenia iniekcyjnego, pacjenci otrzymywali kabotegrawir w dawce początkowej wynoszącej 600 mg (3-ml zastrzyk) oraz ryłpiwirynę w dawce 900 mg (3-ml zastrzyk) w postaci zastrzyków w miesiąc pośladkowy. Następnie pacjenci otrzymywali kabotegrawir w dawce wynoszącej 400 mg oraz ryłpiwirynę w dawce 600 mg (2-ml zastrzyki) co 4 tygodnie do 52 tygodnia fazy <i>maintenance</i>.</p>		Kontynuacja cART (obecnie stosowanej standardowej złożonej terapii antyretrowirusowej przy zastosowaniu leków z grupy: PI, NNRTI, INSTI), leki podawane doustnie
Okres leczenia	52 tygodnie: 4 tygodnie CAB LA + RPV LA Q4W w postaci doustnej, 48 tygodni CAB LA + RPV LA w postaci zastrzyków domięśniowych (faza <i>maintenance</i>)		
Okres trwania badania	Faza <i>maintenance</i> : 52 tyg., faza <i>extension</i> : do 96 tyg. (po 52 tygodniu leczenia pacjenci pozostali w fazie przedłużonej badania lub przeszli do badania ATLAS-2M)		
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych			
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie	
Wiremia w osoczu na poziomie ≥50 kopii/ml (HIV-1 RNA ≥50 kopii/ml)	Pierwszorzędnym punktem końcowym była liczba i odsetek pacjentów, z wiremią w osoczu na poziomie ≥50 kopii/ml w 48 tygodniu zmierzona przy zastosowaniu algorytmu oceny stanu chwilowego (FDA).	n (%), OR (95% CI)	
Supresja wirusologiczna [wiremia w osoczu na poziomie <50 kopii/ml (HIV-1 RNA <50 kopii/ml)]	Wystąpienie supresji wirusologicznej zdefiniowanej poprzez poziom wiremii wynoszący poniżej 50 kopii/ml w 48 tygodniu, zmierzona przy zastosowaniu algorytmu oceny stanu chwilowego (FDA).	n (%), OR (95% CI)	
Potwierdzone niepowodzenie wirusologiczne (ang. <i>confirmed virological failure</i>)	Liczba i odsetek pacjentów z poziomem HIV-1 RNA w osoczu ≥200 kopii/ml w dwóch kolejnych pomiarach.	n (%), OR (95% CI)	
Zmiana liczby limfocytów CD4+	Zmiana liczby limfocytów CD4+ 48 tygodniu badania względem wartości wyjściowych. Jednostką była liczba komórek/mm ³ .	Zmiana mediana (zakres)	
Ocena satysfakcji pacjentów z leczenia (<i>HIV Treatment</i>)	Ocenę satysfakcji pacjentów przeprowadzono za pomocą zwalidowanego kwestionariusza HIVTSQ składającego się z 12 pozycji	Skorygowana średnia	

Satisfaction Questionnaire status, HIVTSQs & wersja zmieniona HIVTSQc	(dotychczasowy kwestionariusz obejmował 10 pozycji, zostały dodane 2 dodatkowe pozycje: ocena bólu, dyskomfortu oraz ocena łatwości/trudności leczenia). Istnieją dwie wersje kwestionariusza HIVTSQ: HIVTSQs (status version) oraz HIVTSQc (wersja zmieniona). W wersji HIVTSQs ocenę przeprowadza się za pomocą 6-stopniowej skali Likerta, w której 6 oznacza bardzo usatysfakcjonowany, natomiast 0 oznacza bardzo nieusatysfakcjonowany. W wersji HIVTSQc ocenę przeprowadza się w skali: od 3 do -3, gdzie 3 oznacza bardziej usatysfakcjonowany obecnie, natomiast -3 oznacza mniej usatysfakcjonowany obecnie. Ocenę satysfakcji pacjenta z zastosowanego leczenia antyretrowirusowego przeprowadzono wyjściowo, a następnie w 4, 24 i 44 tygodniu leczenia wg HIVTSQs, podczas gdy ocenę wg HIVTSQc przeprowadzono w 48 tyg. w badaniu FLAIR dla obu grup oraz w przypadku grupy otrzymującej terapię LA w badaniu ATLAS.	zmiana/średnia względem wartości wyjściowej, skorygowana różnica zmian/średnich (95% CI)
Akceptacja leczenia ogółem (Chronic Treatment Acceptance Questionnaire, ACCEPT)	3 składowe wpływające na całkowitą liczbę punktów dla akceptacji leczenia ogółem były uwzględnione w ramach omawianego kwestionariusza, który ocenia ogólną akceptację stosowanego leczenia w oparciu o jego zalety i wady. Ocenę przeprowadzano za pomocą 5-stopniowej skali Likerta. Analizowano zmianę liczby punktów dla domeny akceptacja ogółem w 8, 24 i 48 tyg. względem wartości wyjściowych.	Skorygowana średnia zmiana/średnia względem wartości wyjściowej, skorygowana różnica zmian/średnich (95% CI)
Akceptacja ISRs (Perception of Injection Questionnaire, PIN)	W ramach kwestionariusza wchodzi 4 domeny oceniające: akceptację wystąpienia reakcji w miejscu wstrzyknięcia (ISRs), niepokój związany z ISRs, wpływ na sen i sprawność nóg. 5 indywidualnych pozycji ocenia: ból podczas wstrzyknięcia, niepokój przed i po wstrzyknięciach, chęć poddania się iniekcjom w przyszłości i ogólna satysfakcja ze sposobu podania leku. Kwestionariusz ten to zmodyfikowana forma <i>Vaccinees' Perception of Injection (VAPI) questionnaire</i> . Akceptację ISRs oceniano w 5, 41 oraz 48 tygodniu.	Średnia (SD)
Kwestionariusz Short Form (SF)-12	Skala SF-12 ocenia jakość życia w kategorii fizycznej i psychicznej. Kwestionariusz obejmuje 8 domen. Wyższy wynik wskazuje na lepsze funkcjonowanie. Ocenę przeprowadzono wyjściowo, a następnie w 24 i 44 tygodniu leczenia.	Skorygowana różnica zmian (95% CI)
Preferencja odnośnie leczenia HIV (pojedyncze pytanie)	Ocena preferencji pacjentów odnośnie zastosowanego leczenia (LA vs. cART). Ocenę przeprowadzono w 48 tygodniu.	n (%)
Adherence	Stosowanie się pacjentów do sprecyzowanego planu terapeutycznego.	n (%)
Bezpieczeństwo	W ramach bezpieczeństwa oceniano liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły: AEs, zdarzenia niepożądane stopnia 3 lub 4, ciężkie zdarzenia niepożądane, poszczególne zdarzenia niepożądane.	n (%); OR (95% CI); p-wartość; NNT/NNH (95% CI)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; **Wybór otwartego projektu badania ma zatem uzasadnienie metodologiczne i jest adekwatny w stosunku do celów omawianego eksperymentu. Przeprowadzenie podwójnego zaślepienia byłoby bardzo utrudnione, biorąc pod uwagę logistyczne wyzwania związane z zaślepieniem każdego schematu.

Tabela 36. Charakterystyka badania FLAIR (Orkin 2020 [14], Orkin 2019_ppt [12], Orkin 2019_abstrakt [13], Orkin 2020_poster [15], Murray 2020 [16])

Badanie	FLAIR
---------	-------

Ocena wg skali Cochrane	Średnie ryzyko błędu (umiarkowana wiarygodność)**
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe: 108 ośrodków w 11 krajach
Typ badania	Badanie fazy III, randomizowane, przeprowadzone w schemacie grup równoległych (<i>podtyp II A</i>), badanie bez zaślepienia (<i>open-label</i>)
Opis randomizacji	Pacjentów randomizowano w stosunku 1: 1 do 2 grup: do grupy kontynuującej stosowanie doustnej terapii przeciwwirusowej (DTG/ABC/3TC) przyjmowanej w czasie fazy indukcji lub do grupy otrzymującej kabotegrawir w połączeniu z rylpiwiryną. Randomizacja ze stratyfikacją względem: (a) wyjściowego poziomu HIV-RNA [$<100\ 000$ lub $\geq 100\ 000$ kopii/ml], (b) płci przy urodzeniu. Randomizacja komputerowa (program RandAll). Zastosowano randomizację blokową. Randomizacja została przeprowadzona centralnie, co zapewnia utajenie kodu randomizacji (<i>allocation concealment</i>).
Metodyka	Badanie zostało opisane jako <i>open-label</i> . Z protokołu FLAIR Wybór otwartego projektu badania najlepiej odpowiada celom tej próby klinicznej. Zastosowanie w badaniu FLAIR podwójnego zaślepienia z podwójną imitacją (<i>double-blind, double dummy</i>) przyczyniłoby się do zwiększenia liczby stosowanych leków (dodatkowo w postaci placebo) u wszystkich pacjentów. Pacjenci otrzymujący doustną terapię cART otrzymywaliby dodatkowo placebo w postaci wstrzyknięć według schematów adekwatnych do schematów wstrzyknięć, jakie otrzymują pacjenci z grupy CAB LA + RPV LA. Dodatkowo zastosowanie w badaniu metodyki <i>double-blind, double dummy</i> może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem nieprzestrzegania zaleceń odnośnie stosowania doustnej terapii cART u pacjentów otrzymujących placebo w postaci wstrzyknięć, do braku możliwości przeprowadzenia oceny preferencji pacjentów porównującej doustną postać leków ze wstrzyknięciami oraz może wpłynąć na złożoność projektu. Wybór otwartego projektu badania ma zatem uzasadnienie metodologiczne i jest adekwatny w stosunku do celów omawianego eksperymentu. Przeprowadzenie podwójnego zaślepienia byłoby bardzo utrudnione, biorąc pod uwagę logistyczne wyzwania związane z zaślepieniem każdego schematu.
Zaślepienie	
Hipoteza badawcza	<i>Non-inferiority</i> (CAB LA + RPV LA Q4W vs. cART)
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów z wiremią w osoczu na poziomie ≥ 50 kopii/ml w 48 tygodniu ustalony przy zastosowaniu algorytmu oceny stanu chwilowego FDA (HIV-1 RNA ≥ 50 kopii/ml); <u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> <u>Skuteczność:</u> <ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów z wiremią w osoczu na poziomie < 50 kopii/ml w 48 tygodniu ustalony przy zastosowaniu algorytmu oceny stanu chwilowego FDA (HIV-1 RNA < 50 kopii/ml); potwierdzone niepowodzenie wirusologiczne; liczba limfocytów CD4+; punkty końcowe związane z oceną pacjenta (PROs): ocena satysfakcji pacjentów z leczenia (HIVTSQs), ocena akceptacji leczenia (ACCEPT), ocena preferencji leczenia wyniki wirusologiczne w zależności od przeprowadzonej stratyfikacji w momencie randomizacji i innych parametrów ocenianych na wejściu do badania; zastosowanie się do planu terapeutycznego (ang. <i>adherence</i>). <u>Bezpieczeństwo:</u> <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane (AE); przerwanie udziału w badaniu; parametry laboratoryjne. <u>W przypadku wyników da 96 tygodni analizowano:</u> odsetek pacjentów z wiremią w osoczu na poziomie ≥ 50 kopii/ml w 96 tygodniu ustalony przy zastosowaniu algorytmu oceny stanu chwilowego FDA, odsetek pacjentów z wiremią w osoczu na poziomie < 50 kopii/ml w 48 tygodniu ustalony przy zastosowaniu algorytmu oceny stanu chwilowego FDA, potwierdzone niepowodzenie wirusologiczne (HIV-1 RNA w osoczu ≥ 200 kopii/ml w dwóch kolejnych pomiarach), zaistniała w okresie leczenia oporność genotypowa, zdarzenia niepożądane, utrata pacjentów z badania, satysfakcja z leczenia

	oraz jakość życia.
Analiza ITT	Zachowana w ocenie skuteczności klinicznej oraz w analizie bezpieczeństwa. Dla punktu końcowego: wiremia w osoczu na poziomie <50 kopii/ml oraz ≥50 kopii/ml przeprowadzono dodatkowo analizy dla populacji PP (<i>per-protocol</i>).
Utrata pacjentów z badania*	Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania: 25 osób (8,8%)* w grupie CAB LA + RPV LA (łącznie dla okresu <i>lead-in</i> oraz okresu terapii LA) oraz 22 pacjentów (7,8%)* przydzielonych do grupy cART. Przyczyny utraty pacjentów z badania: <u>w grupie CAB LA + RPV LA (utrata z okresu <i>lead-in</i> oraz z okresu terapii LA):</u> 9 pacjentów (3,2%)* → zdarzenia niepożądane; 7 (2,5%)* → wycofanie; 2 (0,7%)* → utrata z okresu <i>follow-up</i> ; 5 (1,8%)* → brak skuteczności leczenia; 2 (0,7%)* → wycofanie przez lekarza <u>w grupie cART:</u> 7 osób (2,5%)* → wycofanie; 5 (1,8%)* → wycofanie przez lekarza; 4 (1,4%)* → zdarzenia niepożądane; 3 (1,1%)* → brak skuteczności leczenia; 2 (0,7%)* → utrata z okresu <i>follow-up</i> ; 1 (0,3%)* → naruszenie protokołu badania
Źródła finansowania	ViiV Healthcare oraz Janssen
Publikacje do badania/inne źródła	Orkin 2020 [14], Orkin 2019_ppt [12], Orkin 2019_abstrakt [13], Orkin 2020_poster [15], Murray 2020 [16]
Identyfikatory badania	NCT02938520
Kryteria włączenia	
<ul style="list-style-type: none"> • Kobiety i mężczyźni z HIV-1 w wieku ≥18 lat w momencie podpisywania świadomej zgody; • Pacjenci z poziomem HIV-1 RNA w osoczu ≥1000 kopii/ml podczas skringingu; • Pacjenci nie stosujący wcześniej leczenia antyretrowirusowego (≤10 dni wcześniejszej terapii dowolnym lekiem antyretrowirusowym po diagnozie HIV-1). Jakakolwiek wcześniejsza ekspozycja na inhibitory integrazy lub nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy będzie stanowić będzie kryterium wykluczenia z badania; • W przypadku kobiet biorących udział w badaniu: brak ciąży podczas skringingu oraz podczas pierwszego dnia fazy indukcji (potwierdzony na podstawie negatywnego wyniku testu hCG w surowicy), brak karmienia piersią oraz spełnienie co najmniej jednego z poniższych warunków: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Potencjał niereprodukcyjny zdefiniowany jako: <ul style="list-style-type: none"> ➢ kobiety w wieku przedmenopauzalnym spełniające jedno z następujących kryteriów: udokumentowane podwiązanie jajowodów, udokumentowana histeroskopowa procedura okluzji jajowodów z kontrolnym potwierdzeniem obustronnego zamknięcia jajowodu, usunięcie macicy, udokumentowane obustronne wycięcie jajników; ➢ okres pomenopauzalny definiowany jako 12-miesięczny okres samoistnego braku miesiączki (w wątpliwych przypadkach konieczność pobrania krwi z oznaczeniem stężenia hormonu folikulotropowego (FSH) i estradiolu odwołujących menopauzie. Kobiety stosujące hormonalną terapię zastępczą, u których stan menopauzy jest wątpliwy, będą musiały stosować jedną z wysoce skutecznych metod antykoncepcji w przypadku chęci kontynuowania stosowania hormonalnej terapii zastępczej w trakcie trwania badania. W przeciwnym razie konieczne jest przerwanie stosowania hormonalnej terapii zastępczej w celu potwierdzenia stanu pomenopauzalnego przed włączeniem do badania; ✓ Potencjał reprodukcyjny oraz wyrażenie zgody na zastosowanie jednej z opcji wymienionych na zmodyfikowanej liście wysoce skutecznych metod zapobiegania ciąży u kobiet o potencjale rozrodczym na 30 dni przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku, przez cały okres trwania badania, przez co najmniej 30 dni po zakończeniu przyjmowania wszystkich doustnych leków stosowanych w trakcie badania oraz przez co najmniej 52 tygodnie po zakończeniu przyjmowania CAB LA + RPV LA; • Podpisanie świadomej zgody na udział w badaniu, obejmującej zgodność z wymaganiami oraz ograniczeniami wymienionymi w formularzu oraz protokole; • W przypadku Francji do badania będą kwalifikowani chorzy, którzy należą do danej kategorii zabezpieczenia społecznego lub są jej beneficjentami. 	
Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> • Kobiety w ciąży, karmiące piersią lub planujące ciążę lub karmienie piersią w czasie trwania badania; 	

- Jakiegokolwiek dowody zebrane podczas skriningu na obecność chorób w stadium 3 zaawansowania stwierdzone przez ośrodek CDC (ang. *Centers for Disease and Prevention Control*), z wyjątkiem skórnej postaci mięsaka Kaposiego niewymagającego leczenia systemowego lub obecnej w przeszłości bądź aktualnie liczby limfocytów CD4+ <200 komórek/mm³;
- Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby od umiarkowanych do ciężkich;
- Wszelkie istniejące wcześniej schorzenia fizyczne lub psychiczne (uwzględniając zaburzenia związane z nadużywaniem substancji odurzających), które w opinii badacza mogą wpływać na zdolność pacjentów do przestrzegania harmonogramu dawkowania i/lub oceny protokołu lub mogą wpływać na bezpieczeństwo uczestników;
- Pacjenci uznani przez badacza za osoby z wysokim ryzykiem napadów, w tym pacjenci z niestabilnymi bądź słabo kontrolowanymi napadami padaczkowymi. Pacjenci z napadami w przeszłości mogli być włączeni do badania w przypadku uznania przez badacza, że ryzyko ponownego napadu jest niskie. Konieczne jest omówienie z lekarzem wszystkich przypadków wcześniejszych napadów przed włączeniem do badania;
- Pacjenci ze znacznym ryzykiem próby samobójczej określonym przez badacza. Podczas oceny ryzyka próby samobójczej konieczne jest uwzględnienie niedawnej historii zachowań samobójczych i/lub myśli samobójczych pacjentów;
- Pacjenci z tatuażami lub innymi stanami dermatologicznymi w okolicy pośladkowej, które mogą utrudniać ocenę reakcji w miejscu wstrzyknięcia;
- Dowody na zakażenie wirusowym zapaleniem wątroby typu B (HBV) na podstawie wyników badań w czasie skriningu w kierunku antygenu powierzchniowego wirusa zapalenia wątroby typu B (HBsAg), przeciwciał rdzeniowych wirusa zapalenia wątroby typu B (anty-HBc), przeciwciał powierzchniowych wirusa zapalenia wątroby typu B (anty-HBs) oraz HBV DNA definiowano w następujący sposób:
 - ✓ Pacjenci z dodatnim antygenem powierzchniowym wirusa zapalenia wątroby typu B (HBsAg) są wykluczani z badania;
 - ✓ Pacjenci z negatywnym wynikiem na obecność przeciwciał anti-HBs, ale pozytywnym wynikiem na obecność przeciwciał anti-HBc (ujemny status HBsAg) i pozytywnym wynikiem na obecność DNA HBV są wykluczani z badania;

Pacjenci z pozytywnym wynikiem na obecność przeciwciał anti-HBc (ujemny status HBsAg) i pozytywnym wynikiem na obecność przeciwciał anti-HBs (wcześniejsze i/lub aktualne dane) są odporni na HBV i nie są wykluczani z badania.

- Pacjenci bezobjawowi z przewlekłym zakażeniem wirusowego zapalenia wątroby typu C (HCV) nie będą wykluczani z badania, jednakże badacze muszą dokładnie ocenić, czy wymagane jest specyficzne leczenie HCV; pacjenci, którzy prawdopodobnie będą wymagać leczenia HCV przed 48. tygodniem fazy podtrzymującej, zostaną wykluczeni z badania. Leczenie HCV w trakcie badania może być dozwolone po 48. tygodniu po konsultacji z lekarzem. Pacjenci ze współzakażeniem HCV będą mogli przystąpić do badań fazy 3, jeśli:
 - ✓ Poziom enzymów wątrobowych spełnia kryteria wejściowe;
 - ✓ Pacjenci przeszli odpowiednie leczenie, choroba HCV nie jest zaawansowana oraz pacjenci nie będą wymagali leczenia przed wizytą w 48. tygodniu;
 - ✓ Dodatkowe informacje (o ile są dostępne) na temat uczestników ze współzakażeniem HCV podczas skriningu powinny obejmować wyniki biopsji wątroby, badania fibroscanem, badania usg lub innych badań oceniających zwłóknienia, historię marskości wątroby lub innej niewyrównanej choroby wątroby, wcześniejsze leczenie oraz harmonogram/plan w przypadku leczenia HCV;
 - ✓ W przypadku gdy ostatnie dane z biopsji lub obrazowania nie są dostępne lub są niejednoznaczne, do weryfikacji kwalifikowalności należy wykorzystać wskaźnik FIB-4:
 - Wynik FIB-4 >3,25 stanowi kryterium wykluczenia;
 - Wynik FIB-4 1,45-3,25 wymaga konsultacji z monitorem medycznym;
- Niestabilna choroba wątroby (zdefiniowana następująco: obecność wodobrzusza, encefalopatia, koagulopatia, hipoalbuminemia, żylaki przełyku lub żołądka, utrzymująca się żółtaczka), znane nieprawidłowości dróg żółciowych (z wyjątkiem zespołu Gilberta, bezobjawowych kamieni żółciowych lub innej stabilnej przewlekłej choroby wątroby według oceny badacza);
- Historia marskości wątroby ze współistniejącym wirusowym zapaleniem wątroby lub bez;
- Trwające lub klinicznie istotne zapalenie trzustki;
- Wszyscy uczestnicy badania zostaną przebadani pod kątem kiły (test RPR [ang. *rapid plasma reagin*]). Uczestnicy badania z nieleczonym zakażeniem kiłą, zdefiniowanym na podstawie dodatniego wyniku testu RPR bez wyraźnej dokumentacji leczenia, zostaną wykluczeni z badania. Uczestnicy badania z dodatnim wynikiem testu RPR, którzy

nie zostali poddani leczeniu, mogą zostać ponownie przebadani co najmniej 30 dni po zakończeniu leczenia antybiotykami w kierunku kiły;

- Obecne choroby nowotworowe poza mięsakiem Kaposiego, rakiem podstawnkomórkowym, usuniętym, nieinwazyjnym rakiem płaskonabłonkowym skóry, śródnabłonkową neoplazją szyjki macicy, odbytu lub prącia, innymi zlokalizowanymi nowotworami wymagającymi porozumienia pomiędzy badaczem a Monitorem Medycznym badania w celu włączenia uczestników przed rekrutacją;
- Jakiegokolwiek warunki, które w opinii badacza, mogą wpływać na wchłanianie, dystrybucję, metabolizm, wydalanie leku lub uniemożliwić uczestnikowi przyjęcie badanego leku;
- Występowanie w przeszłości lub aktualna alergja lub nietolerancja na badane leki, ich składniki bądź leki z ich klasy. Dodatkowo w przypadku stosowania heparyny podczas pobierania próbek farmakokinetycznych, uczestnicy z historią nadwrażliwości na heparyny lub trombocytopenię wywołaną heparyną nie mogą być włączani do badania;
- Aktualne lub przewidywane zapotrzebowanie na zastosowanie przewlekłej terapii lekami przeciwzakrzepowymi;
- Poziom aminotransferazy alaninowej ≥ 3 -krotności górnej granicy normy;
- Istotna klinicznie choroba sercowo-naczyniowa, zdefiniowana na podstawie historii/dowodów zastoinowej niewydolności serca, objawowej arytmii, dusznicy bolesnej/niedokrwienia, operacji pomostowania tętnic wieńcowych (CABG), przezskórnej śródnaczyniowej angioplastyki wieńcowej (PTCA) lub jakiegokolwiek klinicznie istotnej choroby serca;
- Ekspozycja na lek eksperymentalny i/lub szczepionkę eksperymentalną w czasie 28 dni, pięciu okresów półtrwania badanego środka lub dwukrotności czasu trwania biologicznego działania badanego środka, w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy, przed pierwszą dawką badanego produktu;
- Stosowanie następujących leków w ciągu 28 dni przed skринningiem: radioterapii, cytotoksycznych środków chemioterapeutycznych, leków w terapii gruźlicy, z wyjątkiem leczenia przy zastosowaniu izoniazydu w przypadku gruźlicy utajonej, immunomodulatorów zmieniających odpowiedź immunologiczną (przewlekle stosowane ogólnoustrojowe kortykosteroidy, interleukiny lub interferony). Do badania zostaną włączeni pacjenci stosujący krótkoterminowo ogólnoustrojowe kortykosteroidy (≤ 21 dni), kortykosteroidy miejscowe, wziewne lub donosowe;
- Leczenie immunoterapeutyczną szczepionką HIV-1 w ciągu 90 dni od skринningu;
- Leczenie dowolnym lekiem, z wyjątkiem uznanej terapii antyretrowirusowej, z udokumentowaną aktywnością przeciwko HIV-1 w ciągu 28 dni od pierwszej dawki badanego leku;
- Stosowanie leków związanych z zaburzenia rytmu serca typu *torsades de pointes*;
- Pierwotna oporność na leczenie NNRTI (za wyjątkiem mutacji K103N) lub jakakolwiek znana oporność na leczenie INI;
- Jakiegokolwiek potwierdzone odchylenia od normy w wynikach badań laboratoryjnych stopnia 4;
- Jakiegokolwiek gwałtowne odchylenia od normy w wynikach badań laboratoryjnych podczas skринningu, które w opinii badacza mogłyby uniemożliwić uczestnictwo pacjenta w badaniu;
- Klirens kreatyniny <50 mL/min/1,73 m²;
- Pacjenci będący obecnie uczestnikami innych badań bądź przewidują, że zostaną włączeni do innych badań.

Kryteria włączenia do fazy maintenance:

- Pacjenci z niewykrywalnym poziomem HIV-1 RNA (<50 kopii/ml);
- Pojedynczy, powtórzony test HIV-1 RNA w celu określenia kwalifikowalności może zostać przeprowadzony wyłącznie po konsultacji z monitorem medycznym;
- Pacjenci z HIV-1 RNA ≥ 400 kopii/ml nie zostaną włączeni do fazy *maintenance* badania.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Cecha populacji/parametr	CAB LA+RPV LA Q4W	cART
Liczebność populacji, N	283	283
Wiek w latach, mediana (zakres)	34 (19; 68)	34 (18; 68)
Płeć żeńska [^] , n (%)	63 (22)	64 (23)
Wiek w latach, n (%)	<35	143 (51)
	35 - <50	107 (38)
		145 (51)
		109 (39)

	≥50	33 (12)	29 (10)
Wskaźnik BMI, mediana (zakres)		24 (17; 45)	24 (13; 47)
Rasa, n (%)	Biała	216 (76)	201 (71)
	Czarna	47 (17)	56 (20)
	Azjatycka	20 (7)	24 (8)
	Brak danych	0	2 (1)
Poziom HIV RNA (kopie/ml), n (%)	<1000	9 (3)	5 (2)
	1000 - <10 000	64 (23)	71 (25)
	10 000 - <50 000	95 (34)	113 (40)
	50 000 - <100 000	59 (21)	38 (13)
	100 000 - <200 000	30 (11)	33 (12)
	≥200 000	26 (9)	23 (8)
CD4 (komórki/μl), mediana (IQR)		432 (314; 609)	452 (321; 604)
CD4 (komórki/μl), n (%)	<200	16 (6)	23 (8)
	200 - <350	71 (25)	64 (23)
	350 - <500	88 (31)	88 (31)
	≥500	108 (38)	108 (38)
Charakterystyka interwencji			
Dawkowanie oraz sposób podawania leku	<p>Kabotegrawir w dawce 30 mg w połączeniu z rylpiwiryną w dawce 25 mg raz na dobę, doustnie, przez pierwsze 4 tygodnie, w celu oceny profilu bezpieczeństwa oraz zdarzeń niepożądanych przed rozpoczęciem leczenia iniekcyjnego (doustna faza wprowadzająca). W 4. tygodniu pacjenci otrzymywali kabotegrawir w dawce początkowej wynoszącej 600 mg (3-ml zastrzyk) oraz rylpiwirynę w dawce 900 mg (3-ml zastrzyk) w postaci zastrzyków w miesiąc pośladkowy. Następne iniekcje kabotegrawiru w dawce wynoszącej 400 mg oraz rylpiwiryny w dawce 600 mg (2-ml zastrzyki) były podawane w ciągu 21 – 28 dni po drugiej i trzeciej iniekcji oraz w ciągu 21 – 35 dni po kolejnych iniekcjach.</p> <p>W przypadku pacjentów, którzy nie mogli odbyć wizyty w celu wykonania zastrzyku dopuszczono możliwość zastosowania doustnej terapii pomostowej przy użyciu kabotegrawiru z rylpiwiryną.</p>		<p>Kontynuacja stosowanej w fazie indukcji złożonej terapii antyretrowirusowej przy zastosowaniu: DTG w dawce 50 mg, ABC w dawce 600 mg oraz 3TC w dawce 300 mg, leki podawane doustnie</p>
Okres leczenia	Faza <i>maintenance</i> : co najmniej 100 tyg.		

Czas trwania badania	<p>Badanie obejmowało: skringing, fazę indukcji (20 tyg.), fazę <i>maintenance</i> (do 100 tyg.) oraz fazę przedłużoną (<i>extension</i>).</p> <p>W czasie skringingu pacjenci spełniający kryteria włączenia zostali zakwalifikowani do udziału w badaniu. Podczas fazy indukcji pacjenci otrzymywali doustną terapię antyretrowirusową przy zastosowaniu: dolutegrawiru, abakawiru oraz lamiwudyny (DTG+ABC+3TC). Leki podawane były raz dziennie przez 20 tygodni. Pacjenci, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane w związku z zastosowaną terapią lub którzy posiadali obecność alleli genu HLA-B*5701, otrzymywali dolutegrawir oraz dwa nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy inne niż abakawir. Po 16 tygodniach fazy indukcji, pacjentów, u których poziom HIV-1 RNA w osoczu wynosił <50 kopii/ml poddano randomizacji do grupy kontynuującej stosowanie doustnej terapii przeciwwirusowej (DTG/ABC/3TC) lub do grupy otrzymującej kabotegrawir w połączeniu z rylpiwiryną (faza <i>maintenance</i> trwająca co najmniej 100 tygodni). Pacjenci, u których wystąpiło potwierdzone niepowodzenie wirusologiczne (poziom HIV-1 RNA w osoczu ≥ 200 kopii/ml w dwóch kolejnych pomiarach) przerywali otrzymywane leczenie. Pacjenci, którzy otrzymywali terapię LA i którzy przegrali leczenie z jakichkolwiek powodów mogli uczestniczyć w 52-tygodniowej fazie przedłużonej (<i>extension</i>).</p>	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Wiremia w osoczu na poziomie ≥ 50 kopii/ml (HIV-1 RNA ≥ 50 kopii/ml)	Pierwszorzędownym punktem końcowym była liczba i odsetek pacjentów, z wiremią w osoczu na poziomie ≥ 50 kopii/ml w 48 tygodniu zmierzona przy zastosowaniu algorytmu oceny stanu chwilowego (FDA).	n (%), OR (95% CI)
Wiremia w osoczu na poziomie <50 kopii/ml (HIV-1 RNA <50 kopii/ml)	Liczba i odsetek pacjentów, z wiremią w osoczu na poziomie <50 kopii/ml w 48 tygodniu zmierzona przy zastosowaniu algorytmu oceny stanu chwilowego (FDA).	n (%), OR (95% CI)
Potwierdzone niepowodzenie wirusologiczne (ang. <i>confirmed virological failure</i>)	Liczba i odsetek pacjentów z poziomem HIV-1 RNA w osoczu ≥ 200 kopii/ml w dwóch kolejnych pomiarach	n (%), OR (95% CI)
Zmiana liczby limfocytów CD4+	Zmiana liczby limfocytów CD4+ 48 tygodniu badania względem wartości wyjściowych. Jednostką była liczba komórek/mm ³ .	Zmiana mediany (zakres)
Ocena satysfakcji pacjentów z leczenia (HIV Treatment Satisfaction Questionnaire status, HIVTSQs & wersja zmieniona HIVTSQc)	<p>Ocenę satysfakcji pacjentów przeprowadzono za pomocą zwalidowanego kwestionariusza HIVTSQ składającego się z 12 pozycji (dotychczasowy kwestionariusz obejmował 10 pozycji, zostały dodane 2 dodatkowe pozycje: ocena bólu dyskomfortu oraz ocena łatwości/trudności leczenia).</p> <p>Istnieją dwie wersje kwestionariusza HIVTSQ: HIVTSQs (status version) oraz HIVTSQc (wersja zmieniona).</p> <p>W wersji HIVTSQs ocenę przeprowadza się za pomocą 6-stopniowej skali Likerta, w której 6 oznacza bardzo usatysfakcjonowany, natomiast 0 oznacza bardzo nieusatysfakcjonowany. W wersji HIVTSQc ocenę przeprowadza się w skali: od 3 do -3, gdzie 3 oznacza bardziej usatysfakcjonowany obecnie, natomiast -3 oznacza mniej usatysfakcjonowany obecnie.</p> <p>Ocenę satysfakcji pacjenta z zastosowanego leczenia antyretrowirusowego przeprowadzono wyjściowo, a następnie w 4, 24 i 44 tygodniu leczenia wg HIVTSQs, podczas gdy ocenę wg HIVTSQc przeprowadzono w 48 tyg. w badaniu FLAIR dla obu grup oraz w przypadku grupy otrzymującej terapię LA w badaniu ATLAS.</p>	Skorygowana średnia zmiana/średnia względem wartości wyjściowej, skorygowana różnica zmian/średnich (95% CI)

Akceptacja leczenia ogółem (Chronic Treatment Acceptance Questionnaire, ACCEPT)	3 składowe wpływające na całkowitą liczbę punktów dla akceptacji leczenia ogółem były uwzględnione w ramach omawianego kwestionariusza, który ocenia ogólną akceptację stosowanego leczenia w oparciu o jego zalety i wady. Ocena przeprowadzono za pomocą 5-stopniowej skali Likerta. Analizowano zmianę liczby punktów dla domeny akceptacja ogółem w 8, 24 i 48 tyg. względem wartości wyjściowych.	Skorygowana średnia zmiana/średnia względem wartości wyjściowej, skorygowana różnica zmian/średnich (95% CI)
Akceptacja ISRs (Perception of Injection Questionnaire, PIN)	W ramach kwestionariusza wchodzi 4 domeny oceniające: akceptację wystąpienia reakcji w miejscu wstrzyknięcia (ISRs), niepokój związany z ISRs, wpływ na sen i sprawność nóg. 5 indywidualnych pozycji ocenia: ból podczas wstrzyknięcia, niepokój przed i po wstrzyknięciach, chęć poddania się iniekcjom w przyszłości i ogólna satysfakcja ze sposobu podania leku. Kwestionariusz ten to zmodyfikowana forma <i>Vaccinees' Perception of Injection (VAPI) questionnaire</i> . Akceptację ISRs oceniano w 5, 41 oraz 48 tygodniu.	Średnia (SD)
Kwestionariusz Short Form (SF)-12	Skala SF-12 ocenia jakość życia w kategorii fizycznej i psychicznej. Kwestionariusz obejmuje 8 domen. Wyższy wynik wskazuje na lepsze funkcjonowanie. Ocena przeprowadzono wyjściowo, a następnie w 24 i 44 tygodniu leczenia.	Skorygowana różnica zmian (95% CI)
Preferencja odnośnie leczenia HIV (pojedyncze pytanie)	Ocena preferencji pacjentów odnośnie zastosowanego leczenia (LA vs. cART). Ocena przeprowadzono w 48 tygodniu.	n (%)
Adherence	Stosowanie się pacjentów do sprecyzowanego planu terapeutycznego.	n (%)
Bezpieczeństwo	W ramach bezpieczeństwa oceniano liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły: AEs, zdarzenia niepożądane stopnia 3 lub 4, ciężkie zdarzenia niepożądane, poszczególne zdarzenia niepożądane.	n (%); OR (95% CI); p-wartość; NNT/NNH (95% CI)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; **Wybór otwartego projektu badania ma zatem uzasadnienie metodologiczne i jest adekwatny w stosunku do celów omawianego eksperymentu. Przeprowadzenie podwójnego zaślepienia byłoby bardzo utrudnione, biorąc pod uwagę logistyczne wyzwania związane z zaślepieniem każdego schematu; ^Płeć w momencie narodzin

Badania dodatkowe

Tabela 37. Charakterystyka badania LATTE (Margolis 2014_abstrakt [1], Margolis 2015_abstrakt [2], Margolis 2015 [3], Margolis 2015_poster [4], Margolis 2017_abstrakt [5], Margolis 2017_poster [6], Margolis 2019_abstrakt)

Badanie	LATTE
Ocena wg skali Cochrane	Niskie ryzyko błędu systematycznego (wysoka wiarygodność badania)
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe: 49 ośrodków w Kanadzie i Stanach Zjednoczonych
Typ badania	Badanie fazy IIb, randomizowane, w układzie grup równoległych, z częściowym maskowaniem (<i>partly masked</i>), (<i>podtyp II A</i>)
Metodyka	<p>Opis randomizacji</p> <p>Pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 1: 1: 1: 1 do 4 grup w trakcie leczenia indukcyjnego: doustny kabotegrawir w dawce 10 mg raz na dobę, 30 mg raz na dobę lub 60 mg raz na dobę lub doustny efawirenz 600 mg raz na dobę + NRTI (abakawir/lamiwudyna lub tenofovir/emtrycytabina w postaci tabletek). Pacjenci z supresją wirusologiczną w 24. tygodniu otrzymywali leczenie podtrzymujące, składające się z losowo przydzielanej dawki kabotegrawiru plus doustnej rylpiwiryny w dawce 25 mg lub kontynuacji efawirenu z NRTI przez dodatkowe 72 tygodnie.</p> <p>W celu losowego przydziału pacjentów do grup terapeutycznych użyto randomizacji centralnej. Randomizację stratyfikowano względem: początkowego miana wirerii w osoczu, HIV-1 RNA kopii/ml</p>

	(<100 000 kopii na ml lub \geq 100 000 kopii na ml) oraz stosowanego wcześniej leczenia podstawowego (abakawir-lamiwudyna lub tenofowir-emtrycytabina). W tym celu zastosowano zwalidowane narzędzie w postaci oprogramowania RandAll (wersja 2.10).
Zaślepienie	Pacjenci i badacze zostali objęci maskowaniem do dawek kabotegrawiru otrzymanych do końca 96 tygodnia, ale nie do przyporządkowania do grup kabotegrawiru lub efawirenzu (<i>partly masked</i>).
Hipoteza badawcza	Niezdefiniowana. Celem 24-tygodniowej fazy indukcji w badaniu <i>LATTE</i> była ocena supresji wirusa HIV-1 RNA kopii/ml na skutek doustnej terapii kabotegrawirem + NRTI vs. efawirenz + NRTI, natomiast w trakcie 72-tygodniowej fazy leczenia podtrzymującego oceniano efektywność dwuskładnikowego doustnego schematu leczenia przeciwretrowirusowego w postaci kabotegrawiru i ryłpiwiryny w porównaniu z trzylekową terapią przeciwretrowirusową opartą na efawirenzie.
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • supresja wirusologiczna (< 50 kopii/ml); • brak odpowiedzi wirusologicznej; • brak danych wirusologicznych; • zmiana liczby limfocytów T CD4+. <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia/działania niepożądane; • ciężkie zdarzenia niepożądane; • zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; • zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia; • utrata pacjentów z badania/leczenia; • zgony.
Analiza ITT	Zachowana w ocenie skuteczności klinicznej i analizie bezpieczeństwa.
Utrata pacjentów z badania*	<p>Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania/leczenia: Pod koniec fazy indukcyjnej (tydzień 24) 15 (24%) w grupie efawirenzu i 21 (12%) w grupie kabotegrawiru przerwało leczenie. W ciągu 96 tygodni 21 (34%) w grupie efawirenzu i 35 (19%) pacjentów w grupach kabotegrawiru (14 (23,3%) w ramieniu CAB10+RPV, 12 (20%) w CAB30+RPV, 9 (14,8%) w CAB60+RPV) wycofało się z badania. Wyższy wskaźnik wycofania w grupie efawirenzu wynikał głównie z większej liczby zdarzeń niepożądanych (9 (15%)) niż w grupach kabotegrawiru (6 (3%), w tym cztery zdarzenia niepożądane w grupie 60 mg kabotegrawiru).</p> <p>Przyczyny utraty pacjentów z leczenia.:</p> <p><u>w grupie CAB10+RPV:</u> 5 pacjentów (8,3%) → brak skuteczności leczenia; 3 (5%) → wycofanie zgody przez pacjenta; 3 (5%) → utrata z okresu <i>follow-up</i>; 2 (3,3%) → nieprzestrzeganie zapisów protokołu; 1 (1,7%) → zdarzenia niepożądane</p> <p><u>w grupie CAB30+RPV:</u> 4 pacjentów (6,7%) → wycofanie zgody przez pacjenta; 2 (3,3%) → brak skuteczności leczenia; 2 (3,3%) → utrata z okresu <i>follow-up</i>; 2 (3,3%) → decyzja badacza; 1 (1,7%) → zdarzenia niepożądane; 1 (1,7%) → nieprzestrzeganie zapisów protokołu</p> <p><u>w grupie CAB60+RPV:</u> 4 osoby (6,7%) → zdarzenia niepożądane; 2 (3,3%) → brak skuteczności leczenia; 1 (1,6%) → wycofanie zgody przez pacjenta; 1 (1,6%) → utrata z okresu <i>follow-up</i>; 1 (1,6%) → nieprzestrzeganie zapisów protokołu</p> <p><u>w grupie EFV + TDF/FTC lub ABC/3TC:</u> 9 pacjentów (14,5%) → zdarzenia niepożądane; 5 (8,1%) → brak skuteczności leczenia; 5 (8,1%) → utrata z okresu <i>follow-up</i>; 1 (1,6%) → decyzja badacza; 1 (1,6%) → wycofanie zgody przez pacjenta</p>
Źródła finansowania	ViiV Healthcare and Janssen Research and Development
Publikacje do badania/inne źródła	Margolis 2014_abstrakt [1], Margolis 2015_abstrakt [2], Margolis 2015 [3], Margolis 2015_poster [4], Margolis 2017_abstrakt [5], Margolis 2017_poster [6], Margolis 2019_abstrakt [7]
Identyfikatory badania	NCT01641809
Kryteria włączenia	
	<ul style="list-style-type: none"> • Dorośli pacjenci (\geq18 r.ż.); • Zakażenie HIV-1 z wiramią w osoczu na poziomie HIV-1 RNA \geq1000 kopii/ml;

- Liczba komórek CD4 $\geq 200/\mu\text{l}$;
- Pacjenci ART naive (≤ 10 dni poprzedniego leczenia);
- Brak większych mutacji związanych z opornością na leki.

Kryteria wykluczenia

- Kategoria C wg amerykańskiego CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*), tj. pacjenci byli dotknięci jednym lub większą liczbą poważnych powikłań lub zakażeń związanych z późnym stadium HIV i AIDS;
- Wartości laboratoryjne budzące obawy kliniczne;
- Ciąża;
- Umiarkowane lub ciężkie zaburzenie pracy wątroby;
- Istotnie klinicznie zapalenie wątroby;
- Przewidywana potrzeba leczenia zapalenia wątroby typu C;
- Klirens kreatyniny mniejszy < 50 ml/min;
- Leczenie szczepionką przeciw HIV-1 lub leczenie lekiem immunomodulacyjnym w ciągu 90 dni od badania przesiewowego

Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Cecha populacji/parametr	CAB10+RPV	CAB30+RPV	CAB60+RPV	EFV + TDF/FTC lub ABC/3TC
Liczebność populacji, N	60	60	61	62
Płeć, n (%)	Kobiety	3* (5)*	2* (3)*	4* (7)*
	Mężczyźni	57 (95)	58 (97)	57 (93)
Wiek, mediana (zakres) [lata]	32 (19-54)	32,5 (20-57)	36 (19-56)	32,5 (18-70)
Rasa, n (%)	Biała	37 (62)	39 (65)	36 (59)
	Czarna lub Afroamerykanie	21 (35)	17 (28)	18 (30)
	Inna lub brak danych	2 (3)	4 (7)	7 (11)
Początkowe miano wirerii, HIV-1 RNA kopii/ml, n (%)	<100 000	52* (87)*	53* (88)*	49* (80)*
	≥ 100 000	8 (13)	7 (12)	12 (20)
Początkowa liczba komórek CD4+, n komórek/mm ³ , mediana (IQR), n (%)	415 (342-541)	404 (319-551)	420 (343-548)	417 (304-651)
Koinfekcja HIV-HCV, n (%)	0 (0)	5 (8)	3 (5)	1 (2)
Stosowane leczenie podstawowe, n (%)	ABC/3TC	23 (38)	23 (38)	24 (39)
	TDF/FTC	37 (62)	37 (62)	37 (61)

*oszacowano na podstawie dostępnych danych

Charakterystyka interwencji

	CAB10+RPV	CAB30+RPV	CAB60+RPV	EFV + TDF/FTC lub ABC/3TC
Dawkowanie	10 mg kabotegrawiru (postać doustna) jeden raz na dobę przez 24 tygodnie	30 mg kabotegrawiru (postać doustna) jeden raz na dobę przez 24 tygodnie	60 mg kabotegrawiru (postać doustna) jeden raz na dobę przez 24 tygodnie	doustny efawirenz w dawce 600 mg jeden raz na dobę + NRTI (abakawir/lamiwudyna lub tenofowir/emtrycytabina w postaci tabletek)

	faza maintenance	10 mg kabotegrawiru (postać doustna) jeden raz na dobę + rylpiwiryna w dawce 25 mg (doustnie) przez 72 tygodnie	30 mg kabotegrawiru (postać doustna) jeden raz na dobę	60 mg kabotegrawiru (postać doustna) jeden raz na dobę	doustny efawirenz w dawce 600 mg jeden raz na dobę + NRTI (abakawir/lamiwudyna lub tenofowir/emtrycytabina w postaci tabletek)
	faza long-term (open-label)	30 mg kabotegrawiru + 25 mg rylpiwiryny (doustnie) [do 144 tygodnia (<i>Margolis 2017_abstrakt, Margolis 2017_poster</i>) –wyniki po 120 tygodniach terapii; do 312 tygodnia – (<i>Margolis 2019_poster</i>) – wyniki po 288 tygodnia terapii CAB+RPV]			nd
Sposób podawania leku	faza induction			doustnie	
	faza maintenance			doustnie	
	faza long-term (open-label)			doustnie	
Okres leczenia		24 tygodnie podczas fazy indukcji i 72 tygodnie fazy podtrzymującej Dane długookresowe: 144 tygodnie (<i>Margolis 2017_abstrakt, Margolis 2017_poster</i>) w tym 24 tyg. to faza indukcji; 312 tygodnie (<i>Margolis 2019_poster</i>) w tym 24 tyg. to faza indukcji			
Okres obserwacji		łącznie 96 tygodni (<i>Margolis 2015</i>), 144 tyg. (<i>Margolis 2017_abstrakt, Margolis 2017_poster</i>); 312 tygodnie (<i>Margolis 2019_poster</i>)			

Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Wiremia w osoczu na poziomie HIV-1 RNA <50 kopii/ml (HIV-1 RNA <50 kopii/ml)	Pierwszorzędownym punktem końcowym była liczba i odsetek pacjentów z wiremią w osoczu na poziomie poniżej 50 kopii/ml w 48 tygodniu zmierzona przy zastosowaniu algorytmu oceny stanu chwilowego (FDA).	n (%), OR (95% CI)
Wiremia w osoczu na poziomie HIV-1 RNA <50 kopii/ml (HIV-1 RNA <50 kopii/ml)	Liczba i odsetek pacjentów z wiremią w osoczu na poziomie poniżej 50 kopii/ml w różnych punktach czasowych badania.	n (%), OR (95% CI)
Potwierdzone niepowodzenie wirusologiczne (ang. <i>confirmed virological failure</i>)	Liczba i odsetek pacjentów ze zdefiniowanym przez protokół niepowodzeniem wirusologicznym. Wystąpienie niepowodzenia wirusologicznego zdefiniowanego jako: co najmniej 200 kopii RNA HIV-1 w osoczu/ml po uprzedniej supresji wirusologicznej do mniej niż 200 kopii/ml lub dwa kolejne pomiary, wskazujące na wzrost o >0,5 log ₁₀ kopii RNA HIV-1 /ml w osoczu RNA HIV-1 od wartości nadiru w trakcie trwania badania, przy najniższej wartości wynoszącej co najmniej 200 kopii/ml. Pacjenci, u których raportowano wystąpienie niepowodzenia wirusologicznego, zostali wycofani z badania. Niepowodzenie wirusologiczne potwierdzano badaniem liczby kopii RNA HIV-1 w osoczu w odstępie 2–4 tygodni.	n (%), OR (95% CI)
Brak odpowiedzi wirusologicznej	Brak odpowiedzi wirusologicznej zdefiniowano jako zmniejszenie liczby kopii RNA HIV-1 w osoczu o mniej niż 1,0 log ₁₀ /ml do 4. tygodnia lub kiedy dwa kolejne pomiary wskazują na zmniejszenie liczby kopii RNA HIV-1 w osoczu o co najmniej 200 kopii/ml po 16 tygodniach.	n (%)
Liczba limfocytów CD4	Wartości bezwzględne oraz zmiana w liczbie limfocytów CD4 względem wartości wyjściowych (<i>baseline</i>).	Mediana (IQR)
Bezpieczeństwo	W ramach bezpieczeństwa oceniano liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły: AEs, zdarzenia niepożądane stopnia 3 lub 4, ciężkie zdarzenia niepożądane, poszczególne zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.	n (%); OR (95% CI); p-wartość; NNT/NNH (95% CI)

Tabela 38. Charakterystyka badania LATTE-2 (Margolis 2016_abstrakt [8], Kerrigan 2016_abstrakt [9], Margolis 2016_abstrakt2 [10], Margolis 2017 [11], Margolis 2018_poster [12], Kerrigan 2018 [13], Letendre 2018_poster [14], Murray 2019 [15]), Thiagarajah 2016_abstrakt [16], Murray 2019 [17], Romaine 2019_abstrakt [18], Smith 2020_poster [19])

Badanie	LATTE-2
Ocena wg skali Cochrane	Średnie ryzyko błędu (umiarkowana wiarygodność)
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe: 50 ośrodków w Kanadzie, Stanach Zjednoczonych, Hiszpanii, Francji i Niemczech
Metodyka	Badanie fazy IIb, randomizowane, w układzie grup równoległych, typu <i>open-label</i> , w toku (<i>podtyp II A</i>). W jego skład wchodzi: 20-tygodniowy okres indukcji, 96-tyg okres leczenia podtrzymującego, faza wydłużona (<i>extension period</i>) i długoterminowy okres <i>follow-up</i> .

<p>Opis randomizacji</p>	<p>Celem losowego przypisania pacjentów do grup wykorzystano wygenerowaną komputerowo sekwencję alokacji utworzoną przy pomocy zwalidowanego oprogramowanie RandALL (wersja 2.10; GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC, USA). Randomizację stratyfikowano względem początkowego miana wirerii w osoczu, HIV-1 RNA kopii/ml (<50 kopii na ml: tak/nie) 8 tygodni wcześniej (tj. w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia w okresie indukcyjnym). Centralną randomizację, z blokami współdzielonymi między ośrodkami, zastosowano w celu ukrycia harmonogramu alokacji i zapobieganiu błędowi selekcji (<i>selection bias</i>).</p>
<p>Zaślepienie</p>	<p>Brak zaślepienia. Badanie zaprojektowano jako <i>open-label</i>, ponieważ użycie podwójnego zaślepienia czy maskowania prowadziłyby do: obciążania pacjentów dodatkową ilością tabletek, koniecznością podawania wstrzyknięć pozorowanych, podwyższonego ryzyka nieprzestrzegania doustnej ART u pacjentów z porównawczą grupą doustną otrzymujących pozorowane zastrzyki, ograniczenia dotyczące oceny preferencji zgłaszanych przez pacjentów porównujących ART w postaci doustnych vs. iniekcje, a także znacznej złożoności projektu próby.</p>
<p>Hipoteza badawcza</p>	<p><i>Non-inferiority</i>. W pierwotnej analizie zastosowano podejście bayesowskie do oceny hipotezy zakładającej, iż odsetek pacjentów utrzymujących supresję wirusologiczną na skutek leczenia schematem długo działającym CAB+RPV (podawanym co 4 lub 8 tyg.) nie jest gorszy niż odsetek uzyskiwany w grupie otrzymującej schemat doustny, o więcej niż 10% (oznaczony jako porównywalny).</p> <p>Ponadto oceniano skuteczność i bezpieczeństwo długo działającego kabotegrawiru i rylpiwiryny, podawanych we wstrzyknięciach domięśniowych co 4 tygodnie lub co 8 tygodni, w porównaniu z doustnym kabotegrawirem i abakawirem/lamiwudyną, jako terapią podtrzymującą dla osób, u których osiągnięto skuteczną supresję wirusa HIV-1 z doustnymi kabotegrawirem + abakawir/lamiwudyna.</p>
<p>Oceniane w badaniu punkty końcowe</p>	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • supresja wirusologiczna (< 50 kopii/ml); • brak odpowiedzi wirusologicznej; • brak danych wirusologicznych; • ocena wyników zdrowotnych zorientowanych na pacjenta (PRO – <i>patient-reported outcomes</i>): kwestionariusz HIVTSQs (HIV Treatment Satisfaction Questionnaire). <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane ogółem (AE) oraz poszczególne AEs; • ciężkie zdarzenia niepożądane (sAE, ang. <i>serious adverse event</i>); • zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; • zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia; • przerwanie udziału w badaniu; • zgony.
<p>Analiza ITT</p>	<p>Zachowana w ocenie skuteczności klinicznej i analizie bezpieczeństwa.</p> <p>Autorzy badania w dostępnych źródłach, grupę pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku w okresie indukcyjnym [tydzień –20 do dnia 1], określali jako <i>intention-to-treat exposed population</i>.</p>
<p>Utrata pacjentów z badania*</p>	<p>Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania/leczenia: Podczas fazy indukcji utracono 21 pacjentów (21/309, tj. 6,8%). Przyczynami wycofania z badania były: 5 pacjentów (1,6%) → brak skuteczności leczenia; 5 (1,6%) → wycofanie zgody przez pacjenta; 3 (1,0%) → zdarzenia niepożądane; 3 (1,0%) → spełnienie kryterium wykluczenia; 2 (0,6%) → nieprzestrzeganie zapisów protokołu; 2 (0,6%) → utrata z okresu <i>follow-up</i>; 1 (0,3%) → decyzja badacza.</p> <p>Wycofania pacjentów z fazy leczenia podtrzymującego: <u>W trakcie 48 tyg.</u> <u>w grupie CAB LA + RPV LA Q4W (N=115):</u> 11 pacjentów (9,6%) → ogółem; 7 (6,1%) → zdarzenia niepożądane; 2 (1,7%) → nieprzestrzeganie zapisów protokołu; 1 (0,9%) → spełnienie kryterium wykluczenia; 1 (0,9%) → wycofanie zgody przez pacjenta <u>w grupie CAB LA + RPV LA Q8W (N=115):</u> 4 pacjentów (3,5%) → ogółem; 1 (0,9%) → zdarzenia niepożądane; 1 (0,9%) → brak skuteczności leczenia; 1 (0,9%) → wycofanie jako decyzja badacza; 1 (0,9%) → wycofanie zgody przez pacjenta</p>

	<p>w grupie CAB + ABC/3TC (N=56): 6 osób (10,7%) → ogółem; 2 (3,6%) → wycofanie zgody przez pacjenta; 1 (1,8%) → zdarzenia niepożądane; 1 (1,8%) → brak skuteczności leczenia; 1 (1,8%) → spełnienie kryterium wykluczenia; 1 (1,8%) → utrata z okresu <i>follow-up</i></p> <p><u>W okresie 48-96 tyg.</u> w grupie CAB LA + RPV LA Q4W (N=104): 3 pacjentów (2,9%) → ogółem; 2 (1,9%) → wycofanie zgody przez pacjenta; 1 (1%) → zdarzenia niepożądane w grupie CAB LA + RPV LA Q8W (N=111): 1 pacjent (0,9%) → wycofanie zgody przez pacjenta w grupie CAB + ABC/3TC (N=50): 3 osoby (6%) → wycofanie zgody przez pacjenta</p> <p><u>W okresie 256 tyg.</u> w grupie pacjentów zrandomizowanych do CAB LA + RPV LA Q8W (N=107): 6 pacjentów (5,6%*) → ogółem; 3 pacjentów (2,8%*) → wycofanie zgody przez pacjenta; 1 pacjent (0,9%*) → zdarzenia niepożądane; 1 pacjent (0,9%*) → decyzja lekarza; 1 pacjent (0,9%*) → naruszenie protokołu → ogółem; 4 pacjentów (4%) → wycofanie zgody przez pacjenta; 10 pacjentów (9,9%) → zdarzenia niepożądane; 1 pacjent (<1%*) → decyzja lekarza; 1 pacjent (<1%*) → naruszenie protokołu; 1 pacjent (<1%*) → utrata z okresu obserwacji w grupie pacjentów zrandomizowanych do CAB + ABC/3TC otrzymujących obecnie CAB LA + RPV LA Q8W (N=34): 2 pacjentów (5,9%*) → ogółem; 1 pacjent (2,9%*) → zdarzenia niepożądane; 1 pacjent (2,9%*) → brak skuteczności w grupie pacjentów zrandomizowanych do CAB + ABC/3TC otrzymujących obecnie CAB LA + RPV LA Q4W (N=10): 1 pacjent (10%*) → ogółem; 1 pacjent (10%*) → zdarzenia niepożądane</p>		
Źródła finansowania	ViiV Healthcare and Janssen Research and Development		
Publikacje do badania/inne źródła	Margolis 2016_abstrakt [8], Kerrigan 2016_abstrakt [9], Margolis 2016_abstrakt2 [10], Margolis 2017 [11], Margolis 2018_poster [12], Kerrigan 2018 [13], Letendre 2018_poster [14], Murray 2019 [15], Thiagarajah 2016_abstrakt [16], Murray 2019 [17], Romaine 2019_abstrakt [18], Smith_2020 [19]		
Identyfikatory badania	NCT02120352		
Kryteria włączenia			
<ul style="list-style-type: none"> • Dorosli pacjenci (≥18 r.ż.); • Potwierdzone zakażenie HIV-1 z wiremią w osoczu na poziomie HIV-1 RNA ≥1000 kopii/ml; • Liczba komórek T CD4+ ≥200/mm³; • Pacjenci ART naive (≤10 dni leczenia terapią antyretrowirusową). 			
Kryteria wykluczenia			
<ul style="list-style-type: none"> • Obecność jakiegokolwiek poważnej mutacji związanej z opornością przeciwretrowirusową; • Ciąża; • Umiarkowane lub ciężkie zaburzenie czynności wątroby; • Klinicznie istotne zapalenie wątroby; • Zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B; • Wyniki badań laboratoryjnych budzące obawy kliniczne; • Klirens kreatyniny <50 ml/min; • Konieczność przewlekłego stosowania leków przeciwzakrzepowych. 			
Charakterystyka wyjściowa pacjentów			
Cecha populacji/parametr	CAB LA+RPV LA Q4W	CAB LA+RPV LA Q8W	CAB + ABC/3TC
Liczebność populacji, N	115	115	56
Płeć, n (%)	Kobiety	6 (5)	8 (7)
	Mężczyźni	109 (95)	107 (93)
			46 (82)

Wiek, mediana (zakres) [lata]		36 (19-62)	35 (20-64)	35 (19-57)
Rasa, n (%)	Biała	94 (82)	93 (81)	39 (70)
	Czarna lub Afroamerykanie	12 (10)	17 (15)	15 (27)
	Inna lub brak danych	9 (8)	5 (4)	2 (4)
Początkowe miano wirerii, HIV-1 RNA kopii/ml, n (%)	<100 000	87* (76)*	99* (86)*	49* (88)*
	≥100 000	28 (24)	16 (14)	7 (12)
Początkowa liczba komórek CD4+, n komórek/mm³, mediana (IQR)		499 (359-624)	449 (343-618)	518 (417-630)
Koinfekcja HIV-HCV, n (%)		5 (4)	3 (3)	2 (4)
Stosowane leczenie podstawowe, n (%)	ABC/3TC	107 (93)	107 (93)	53 (95)
	TDF/FTC	8 (7)	8 (7)	3 (5)

*Oszacowano na podstawie dostępnych danych

		Charakterystyka interwencji		
		CAB LA+RPV LA Q4W	CAB LA+RPV LA Q8W	CAB + ABC/3TC
Dawkowanie	faza induction	30 mg kabotegrawiru (postać doustna) + abakawir/lamiwudyna 600 mg – 300 mg jeden raz na dobę przez 20 tygodni. Ryłpiwirynę w dawce 25 mg jeden raz na dobę dodano 4 tygodnie przed randomizacją (tydzień –4 [tydzień 16 okresu indukcyjnego]) i kontynuowano do pierwszej wizyty wstrzyknięcia (dzień 1).		
	faza maintenance	Długo działający kabotegrawir + ryłpiwiryna (400 mg CAB+ 600 mg RPV co 4 tyg. (w iniekcjach domięśniowych) przez 96 tyg.	Długo działający 600 mg CAB+ 900 mg RPV co 8 tyg. (N=115) (w iniekcjach domięśniowych) przez 96 tyg.	Kontynuacja 30 mg CAB + ABC/3TC (doustnie, raz dziennie) przez 96 tyg.
		Zarówno 4-tygodniowy, jak i 8-tygodniowy schemat dawkowania rozpoczął się od początkowej dawki nasycającej kabotegrawiru 800 mg (dwa wstrzyknięcia po 2 ml)		nd
Sposób podawania leku	faza induction	doustnie		
	faza maintenance	Długo działające preparaty do wstrzykiwań zawierały 200 mg na ml kabotegrawiru i 300 mg na ml ryłpiwiryny do podawania jako dwa oddzielne wstrzyknięcia domięśniowe (mięsień pośladkowy) podczas każdej wizyty		nd
Okres leczenia	20 tygodni fazy indukcji + 96 tygodni leczenia indukcyjnego. Po 96 tygodniu pacjenci zrandomizowani do terapii LA kontynuowali leczenie, które przyjmowali podczas fazy <i>maintenance</i> w fazie <i>extension</i> . Pacjenci, którzy zostali zrandomizowani do leczenia doustnego otrzymywali w fazie <i>maintenance</i> , po 96 tygodniu przechodzili na leczenie CAB LA + RPV LA Q8W lub CAB LA + RPV LA Q4W w fazie <i>extension</i> .			
Okres obserwacji	20 tygodni fazy indukcji + 96 tygodni obserwacji podczas leczenia podtrzymującego. Po 96 tygodniu pacjenci zrandomizowani do terapii LA kontynuowali leczenie, które przyjmowali podczas fazy <i>maintenance</i> w fazie			

	extension. Pacjenci, którzy zostali zrandomizowani do leczenia doustnego otrzymywali w fazie maintenance, po 96 tygodniu przechodzili na leczenie CAB LA + RPV LA Q8W lub CAB LA + RPV LA Q4W w fazie extension.	
Interwencje w przedłużonej fazie badania	CAB LA 600 mg + RPV LA 900 mg Q8W (pacjenci zrandomizowani do leczenia CAB LA + RPV LA Q8W): 107 pacjentów CAB LA 400 mg + RPV LA 600 mg Q4W (pacjenci zrandomizowani do leczenia CAB LA + RPV LA Q4W): 101 pacjentów CAB LA 600 mg + RPV LA 900 mg Q8W (pacjenci zrandomizowani do leczenia doustnego CAB + ABC/3TC): 34 pacjentów [dawka wprowadzająca w 100 tyg.] CAB LA 400 mg + RPV LA 600 mg Q4W (pacjenci zrandomizowani do leczenia doustnego CAB + ABC/3TC): 10 pacjentów [dawka wprowadzająca w 100 tyg.]	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Wiremia w osoczu na poziomie HIV-1 RNA <50 kopii/ml (HIV-1 RNA <50 kopii/ml)	Liczba i odsetek pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku podczas fazy maintenance z wiremią w osoczu na poziomie poniżej 50 kopii/ml w 32 tygodniu zmierzona przy zastosowaniu algorytmu oceny stanu chwilowego (FDA). Pierwszorzędowy punkt końcowy.	n (%), OR (95% CI)
Potwierdzone niepowodzenie wirusologiczne (ang. <i>confirmed virological failure</i>)	Liczba i odsetek pacjentów ze zdefiniowanym przez protokół niepowodzeniem wirusologicznym (co najmniej 200 kopii RNA HIV-1 w dwóch kolejnych pomiarach).	n (%), OR (95% CI)
Brak odpowiedzi wirusologicznej	Brak odpowiedzi wirusologicznej zdefiniowano jako zmniejszenie liczby kopii RNA HIV-1 w osoczu o mniej niż 1,0 log ₁₀ /ml do 4. tygodnia lub kiedy dwa kolejne pomiary wskazują na zmniejszenie liczby kopii RNA HIV-1 w osoczu o co najmniej 200 kopii/ml po 16 tygodniach.	n (%)
Bezpieczeństwo	W ramach bezpieczeństwa oceniano liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły: AEs, zdarzenia niepożądane stopnia 3 lub 4, ciężkie zdarzenia niepożądane, poszczególne zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.	n (%); OR (95% CI); p-wartość; NNT/NNH (95% CI)
Ocena satysfakcji pacjentów z leczenia (HIV Treatment Satisfaction Questionnaire status, HIVTSQs)	Kwestionariusz HIVTSQs składa się z 12 pozycji. 11 z nich wpływa na całkowitą liczbę punktów dla satysfakcji z leczenia oraz 1 składnik do oceny bólu/dyskomfortu. Ocena satysfakcji pacjenta z zastosowanego leczenia antyretrowirusowego przeprowadzono wejściowo, a następnie w 8 i 96 tyg. leczenia.	Mediana (zakres)

Tabela 39. Charakterystyka badania POLAR (Mills 2020_poster [20])

Badanie	POLAR
Metodyka	Badanie nierandomizowane, wieloośrodkowe, fazy IIB, badanie typu rollover oraz open-label, podtyp IIC wg klasyfikacji AOTMiT, ocena wg skali NOS: nie oceniono (brak opracowania pełnotekstowego). Uczestnicy decydowali co do wyboru otrzymywanego leczenia (CAB LA + RPV LA Q2M vs. DTG/RPV).
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów z wiremią w osoczu na poziomie ≥50 kopii/ml w 12 miesiącu ustalony przy zastosowaniu algorytmu oceny stanu chwilowego FDA (HIV-1 RNA ≥50 kopii/ml); <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów z wiremią w osoczu na poziomie <50 kopii/ml w 12 miesiącu ustalony przy zastosowaniu algorytmu oceny stanu chwilowego FDA (HIV-1 RNA <50 kopii/ml);

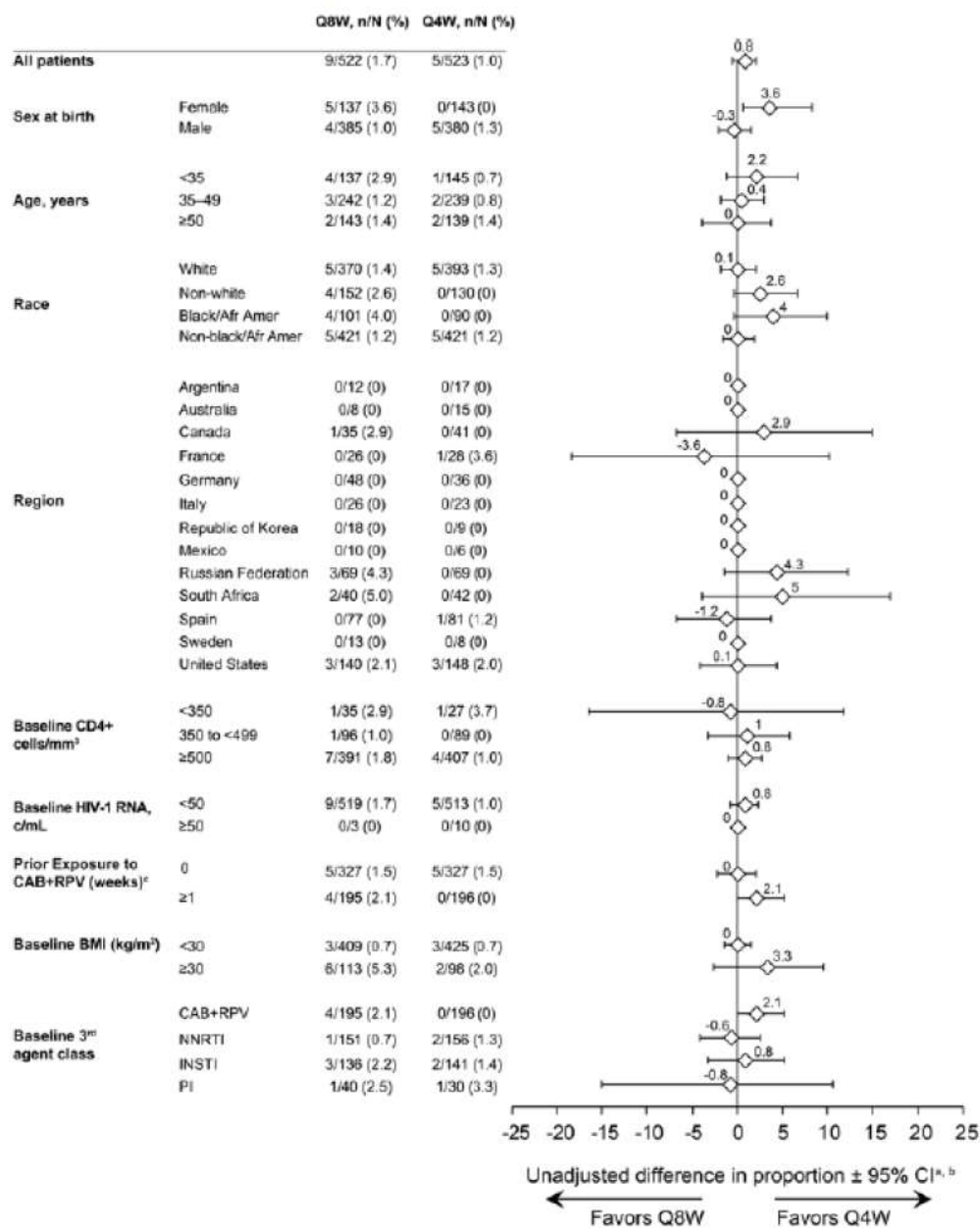
	<ul style="list-style-type: none"> • częstość występowania zdefiniowanego przez protokół potwierdzonego niepowodzenia wirusologicznego; • częstość występowania zdarzeń niepożądanych (AEs), ocena ich ciężkości oraz nieprawidłowości w parametrach laboratoryjnych; • odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu AEs; • częstość występowania oporności genotypowej i fenotypowej; • punkty końcowe oceniane przez pacjenta (PROs) przy zastosowaniu kwestionariuszy (punkty końcowe typu <i>exploratory</i>). 		
Utrata pacjentów z badania	Podano dane na temat utraty pacjentów z badania z powodu ISRs.		
Źródła finansowania	ViiV Healthcare oraz Janssen		
Publikacje do badania/inne źródła	Mills 2020 [20]		
Identyfikatory badania	NCT03639311		
Kryteria włączenia			
<ul style="list-style-type: none"> • Do badania włączano uczestników badania <i>LATTE</i>, u których wystąpiła supresja wirusologiczna (HIV-1 RNA <50 kopii/ml) i którzy przyjmowali CAB (doustnie, 30 mg) + RPV (doustnie, 25 mg) przez ≥312 tygodni w badaniu <i>LATTE</i>. 			
Kryteria wykluczenia			
Brak danych			
Charakterystyka wyjściowa pacjentów			
Cecha populacji/parametr	CAB LA + RPV LA Q2WM	DTG + RPV	
Liczebność populacji, N	90	7	
Wiek w latach, mediana (zakres)	41 (25; 63)	53 (30; 62)	
Pacjenci w wieku ≥50 lat, n (%)	16 (18)	4 (57)	
Płeć żeńska (w momencie narodzin), n (%)	2 (2)	0	
Płeć żeńska (zgłaszana przez osoby), n (%)	3 (3)	0	
Wskaźnik BMI kg/m ² , mediana (zakres)	27 (19; 48)	27 (24; 31)	
Rasa, n (%)	Biała	63 (70)	4 (57)
	Czarna lub Afroamerykanie	21 (23)	3 (43)
	Inna	6 (7)	0
CD4 (komórki/mm ³), mediana (zakres)	851 (376; 1593)	779 (595; 1050)	
Charakterystyka interwencji			
Dawkowanie oraz sposób podania	Długo działający 600 mg CAB oraz 900 mg RPV co 8 tyg. w iniekcjach domięśniowych w pierwszym dniu badania oraz w drugim miesiącu a następnie co 2 miesiące.	DTG w dawce 50 mg oraz RPV w dawce 25 mg, doustnie, w postaci pojedynczych tabletek	
Okres leczenia	Faza <i>maintenance</i> : 12 miesięcy		
Okres trwania badania	Faza <i>maintenance</i> : 12 miesięcy		

Tabela 40. Charakterystyka opracowania Talarico 2020 (Talarico 2020_poster [21])

Badanie	Talarico 2020
Metodyka	Analiza badań FLAIR, ATLAS oraz ATLAS-2M, podtyp IVC wg klasyfikacji AOTMiT, badanie opisane w posterze konferencyjnym Talarico 2020 [21]
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych	
Blip	HIV-1 RNA od 50 do <200 kopii/ml z sąsiednimi wartościami <50 kopii/ml. Ocenę przeprowadzono wyjściowo do 48 tygodnia.
TD/TND (ang. target detected/target not detected)	Wynik jakościowy dla HIV-1 RNA <40 kopii/ml. Ocenę przeprowadzono wyjściowo do 48 tygodnia.
Niski poziom HIV-1 RNA w osoczu (ang. low-copy)	HIV-1 RNA <2 kopii/ml granicy wykrywalności. Ocenę przeprowadzono wyjściowo oraz do 48 tygodnia.

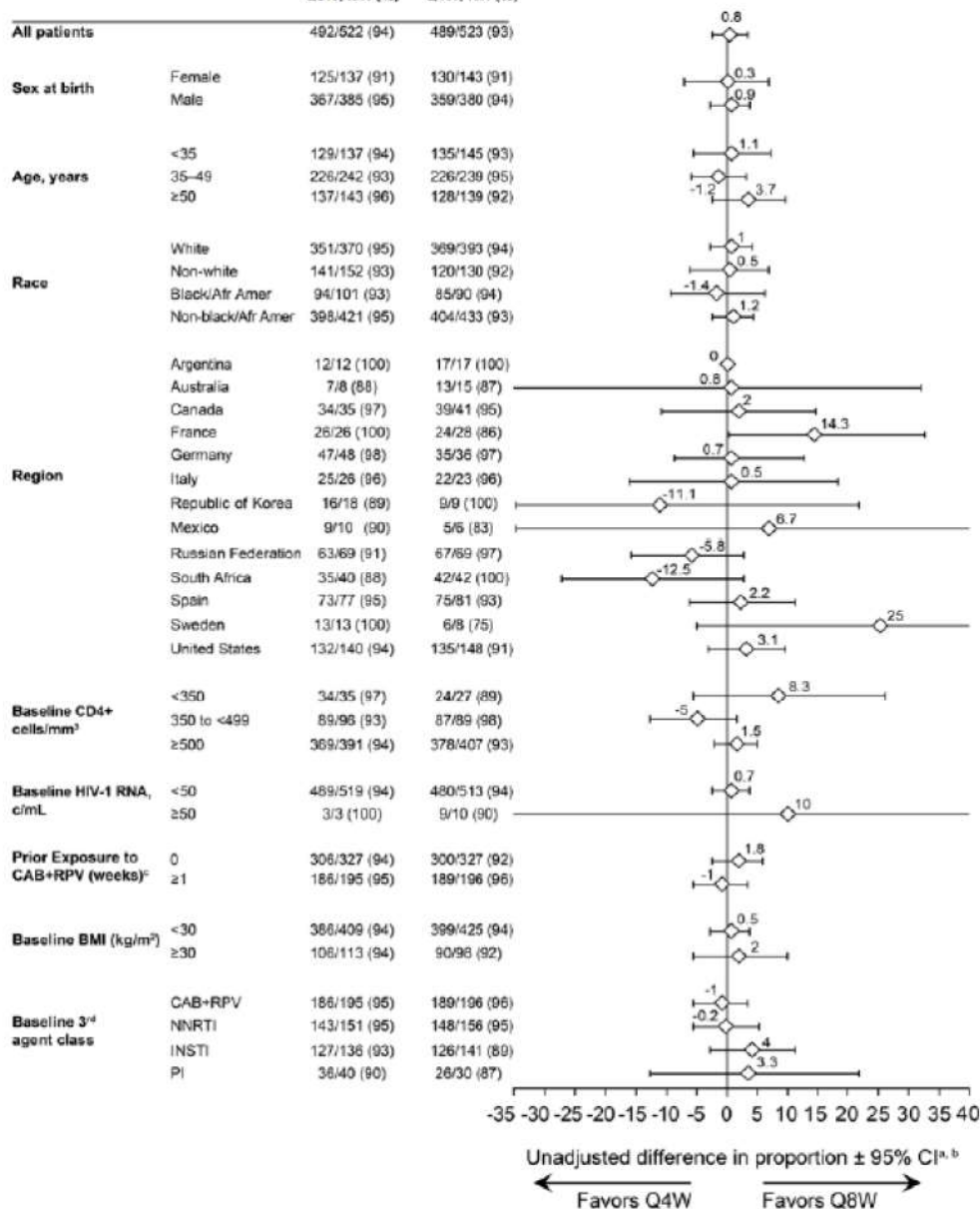
14.4. HIV-1 RNA ≥50 kopii/ml w podgrupach

Rysunek 1. HIV-1 RNA ≥50 kopii/ml w podgrupach (ATLAS-2M)



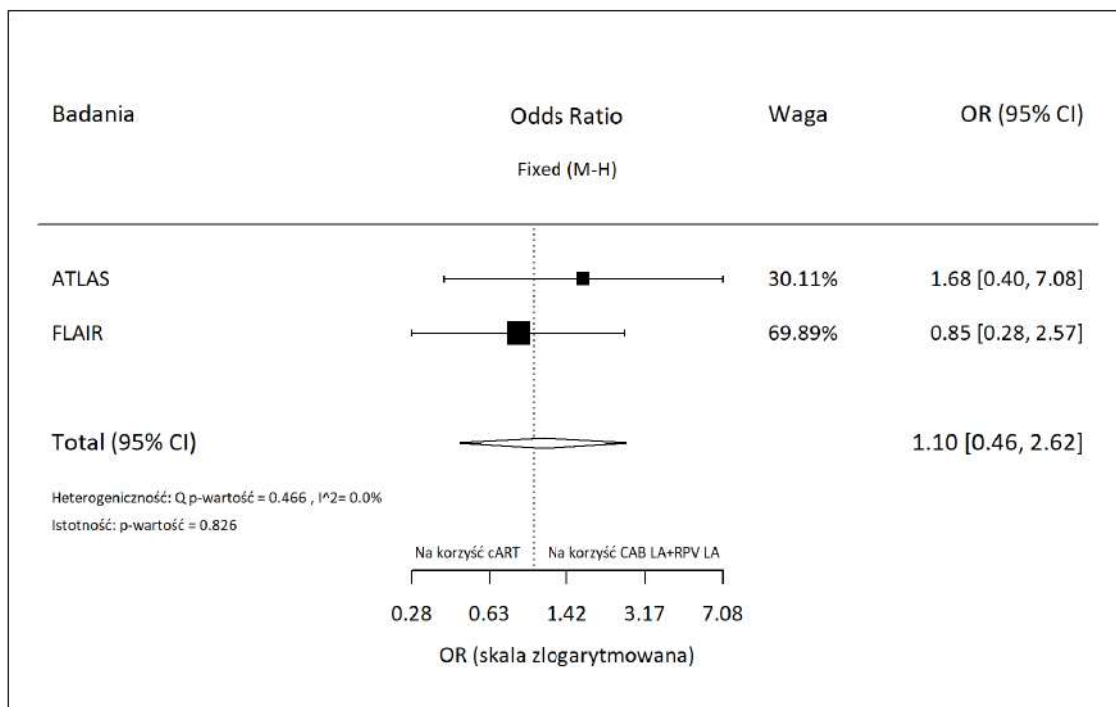
14.5. HIV-1 RNA <50 kopii/ml w podgrupach

Rysunek 2. HIV-1 RNA <50 kopii/ml w podgrupach (ATLAS-2M)

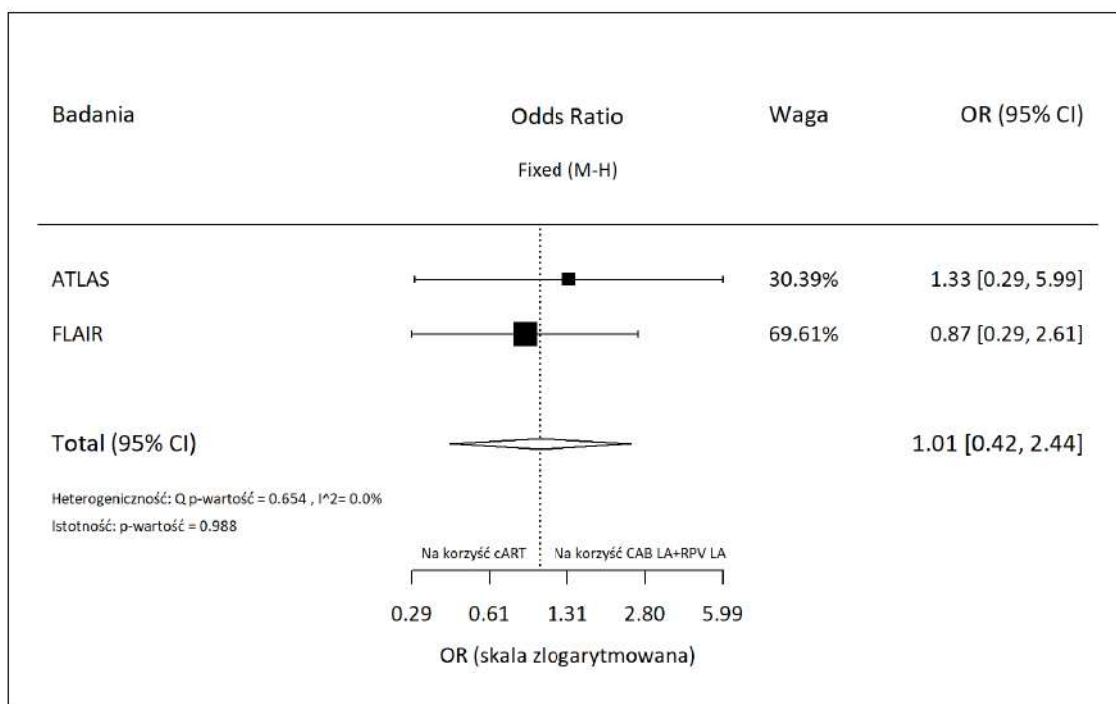


14.6. Wykresy przeprowadzonych metaanaliz

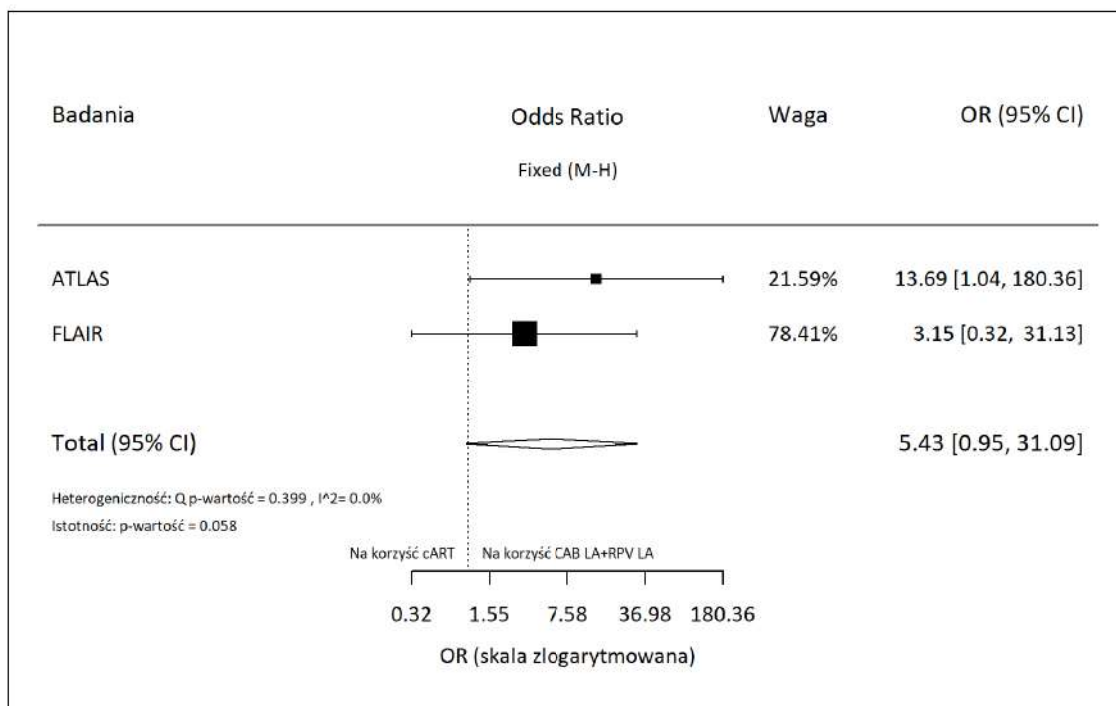
Wykres 2. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia HIV-1 RNA ≥50 kopii/ml, populacja ITT (ATLAS, FLAIR)



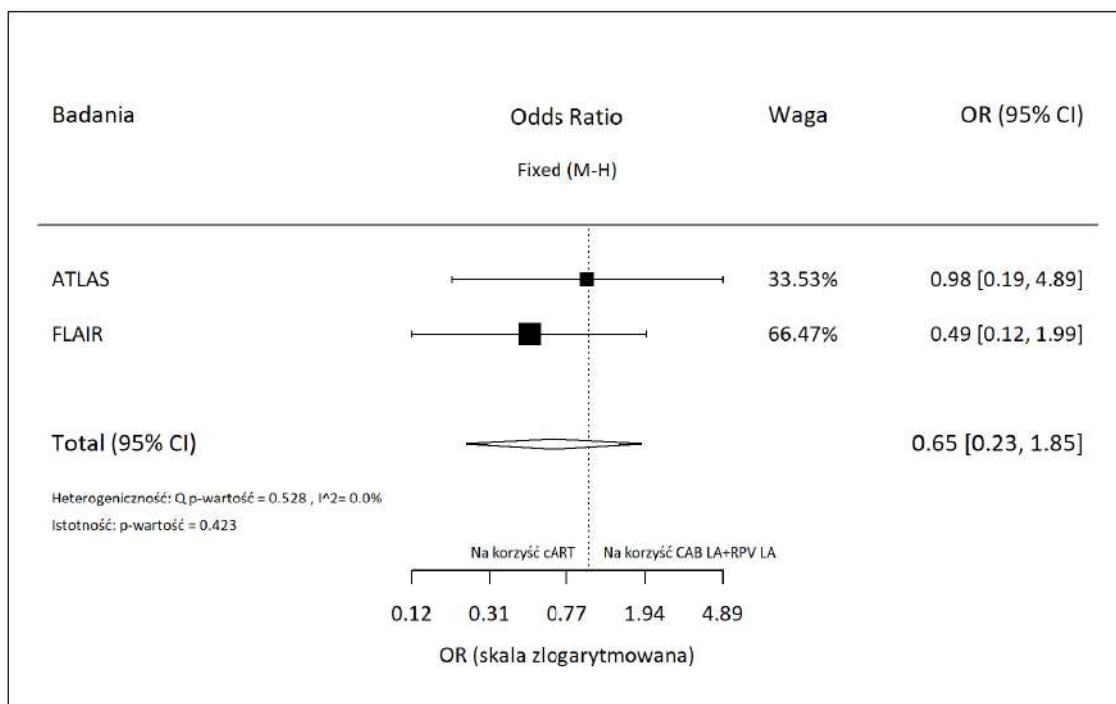
Wykres 3. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia HIV-1 RNA ≥50 kopii/ml, populacja PP (ATLAS, FLAIR)



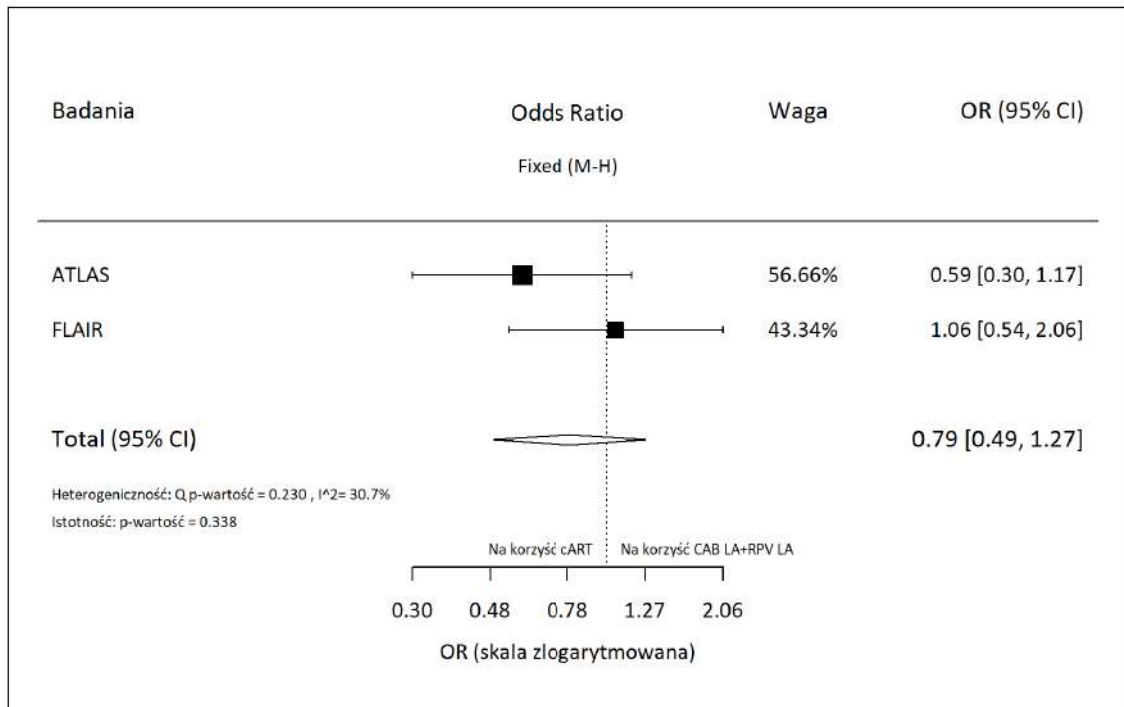
Wykres 4. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia HIV-1 RNA ≥ 50 kopii/ml, kobiety (ATLAS, FLAIR)



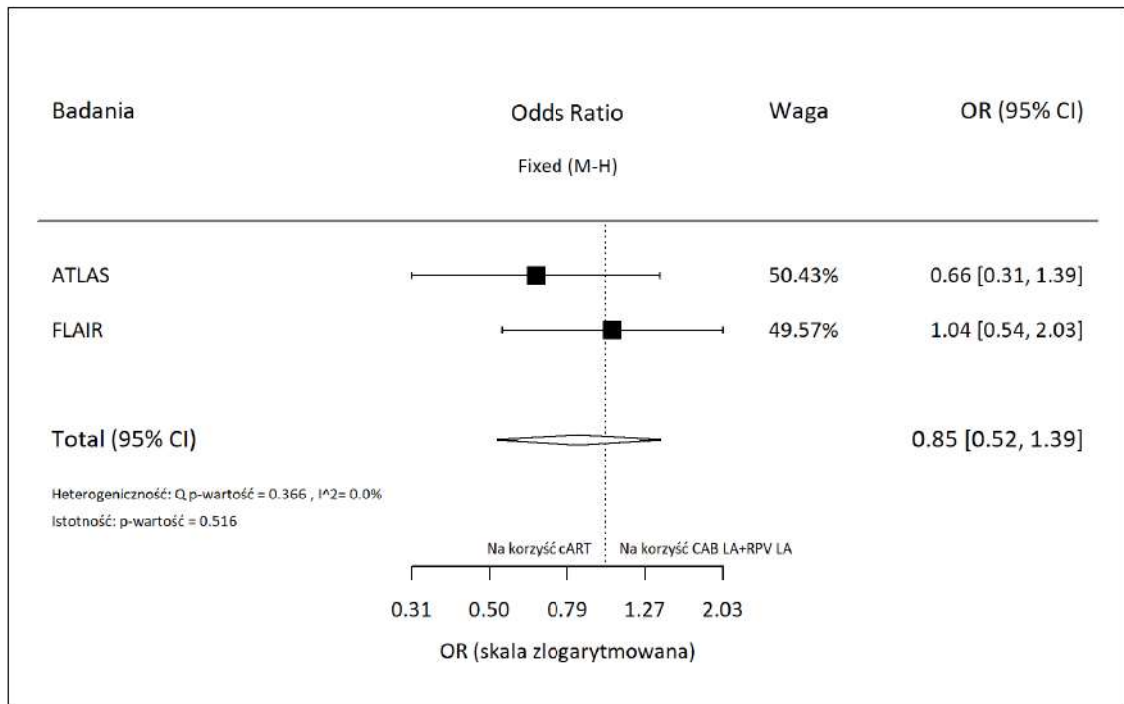
Wykres 5. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia HIV-1 RNA ≥ 50 kopii/ml, mężczyźni (ATLAS, FLAIR)



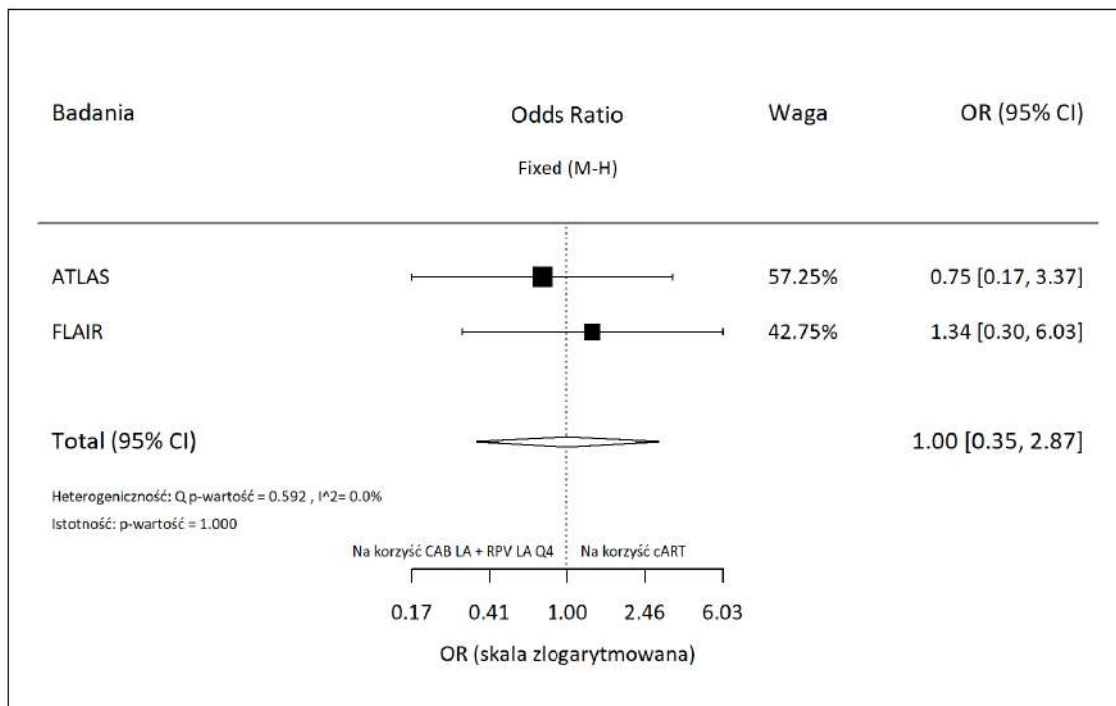
Wykres 6. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia HIV-1 RNA <50 kopii/ml, populacja ITT (ATLAS, FLAIR)



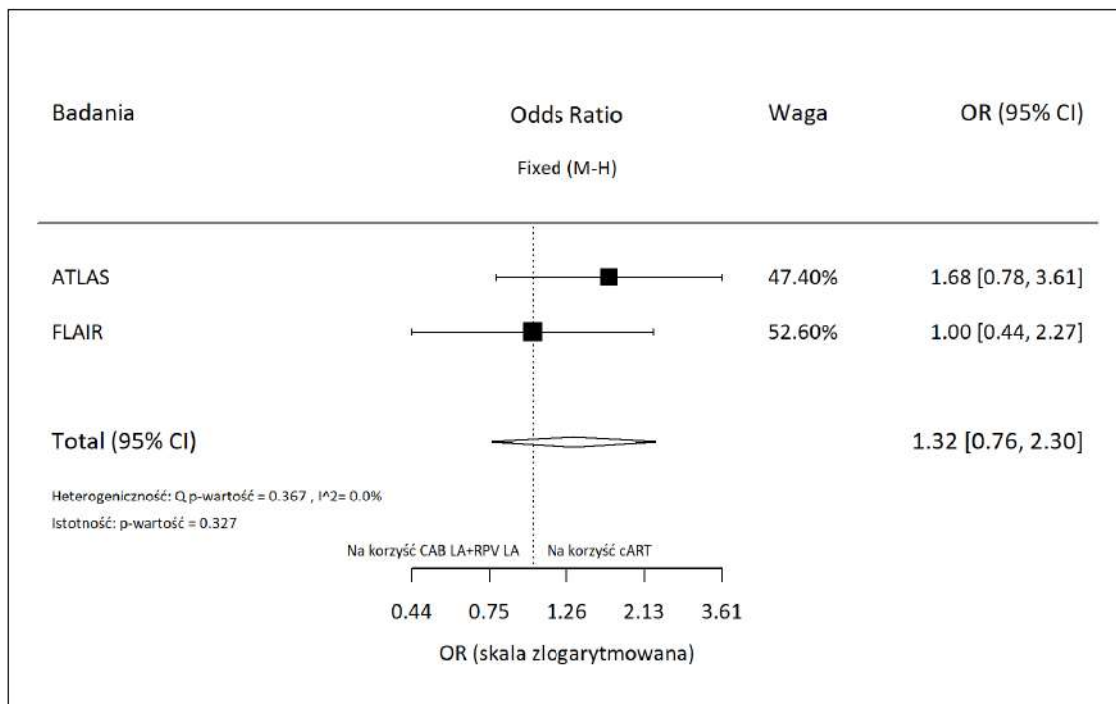
Wykres 7. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia HIV-1 RNA <50 kopii/ml, populacja PP (ATLAS, FLAIR)



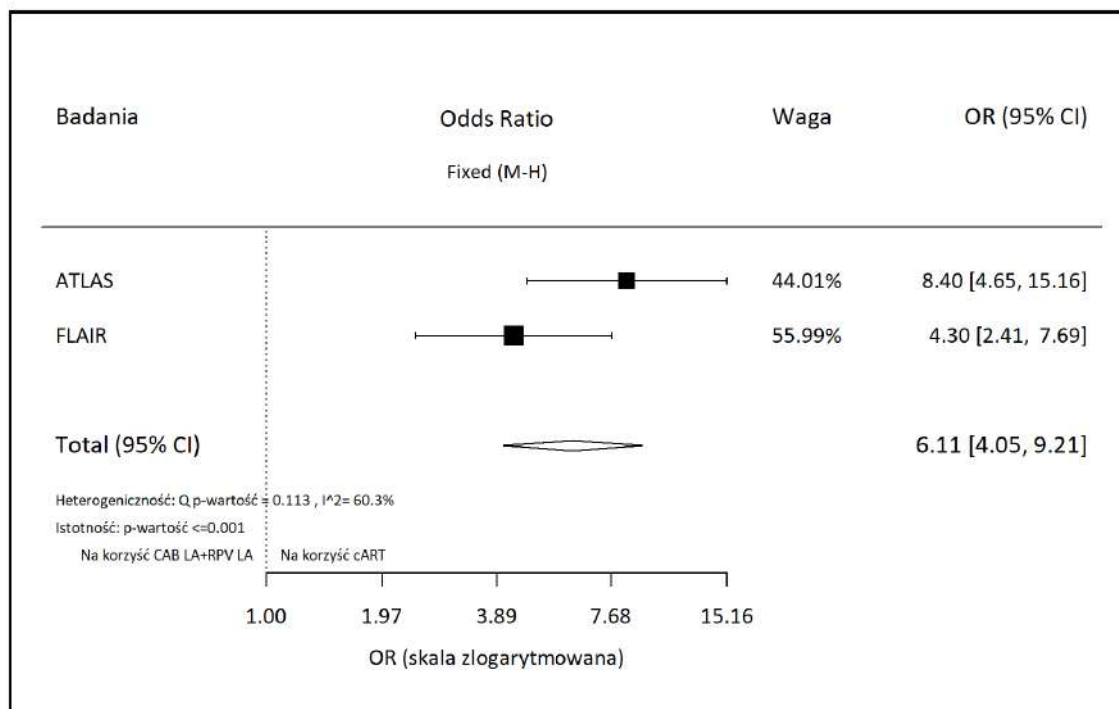
Wykres 8. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia potwierdzonego niepowodzenia wirusologicznego (ATLAS, FLAIR)



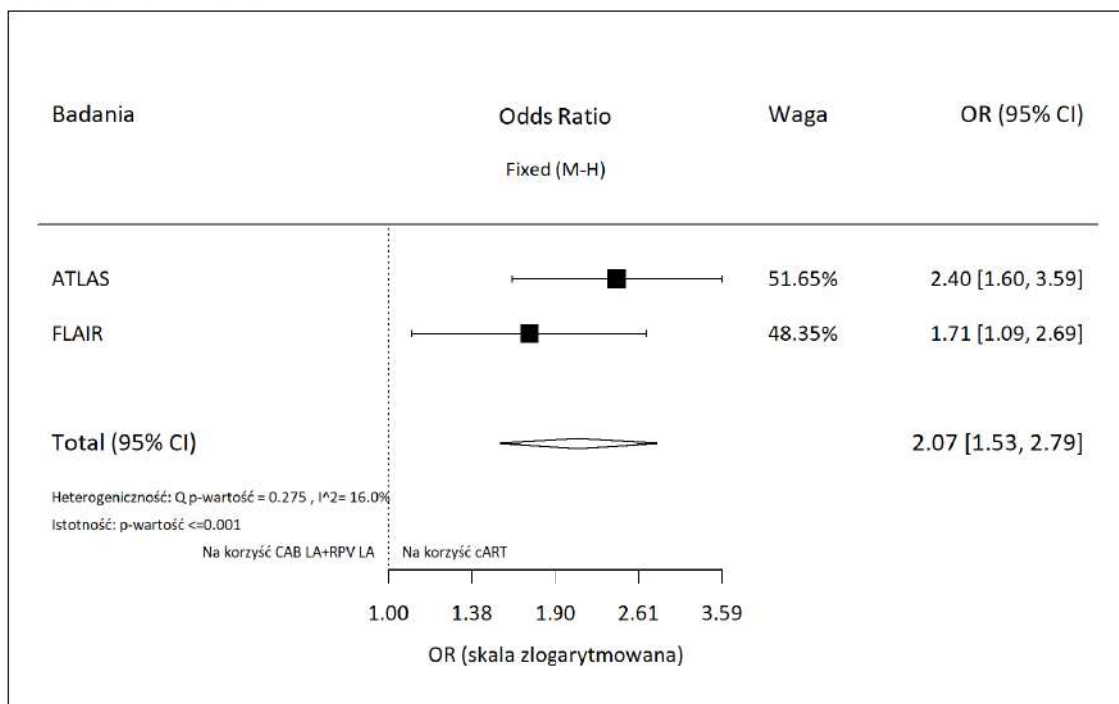
Wykres 9. Metaanaliza ilorazu szans braku danych wirusologicznych (ATLAS, FLAIR)



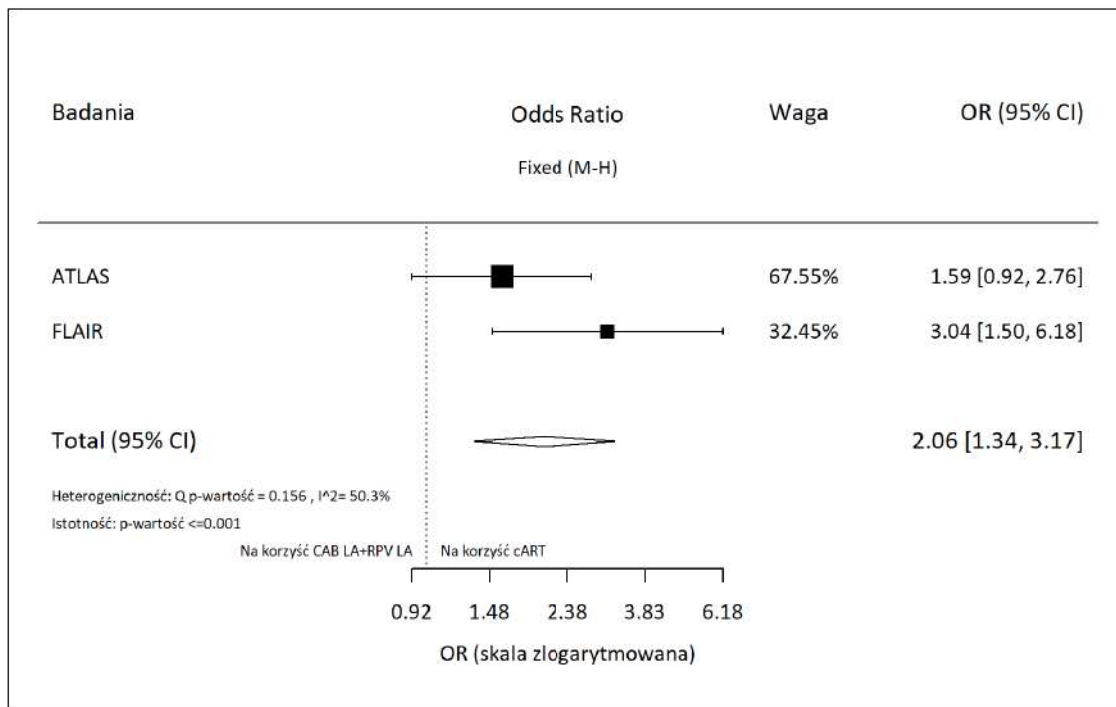
Wykres 10. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem (ATLAS, FLAIR)



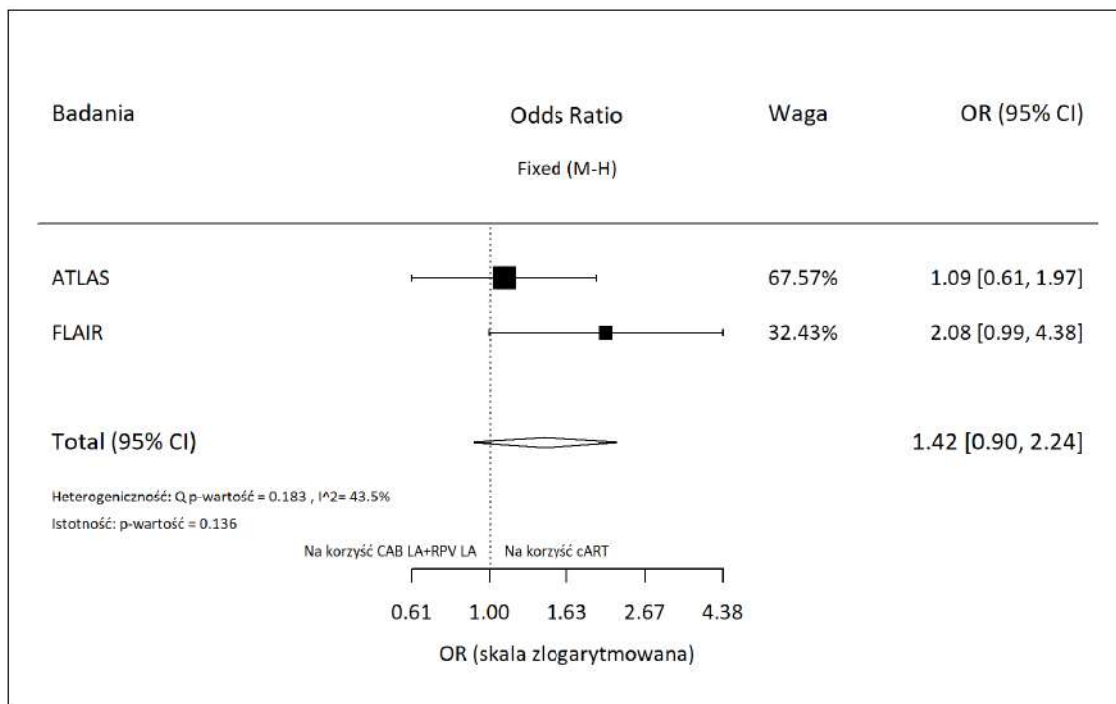
Wykres 11. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia (ATLAS, FLAIR)



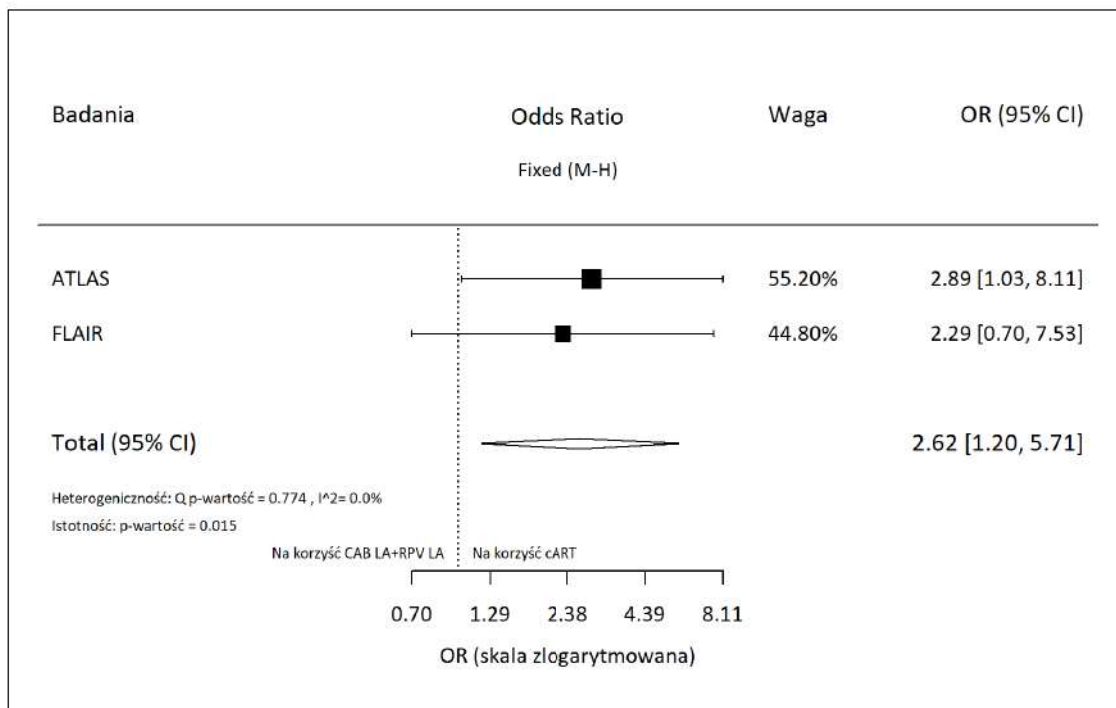
Wykres 12. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych w stopniu nasilenia ≥3 (ATLAS, FLAIR)



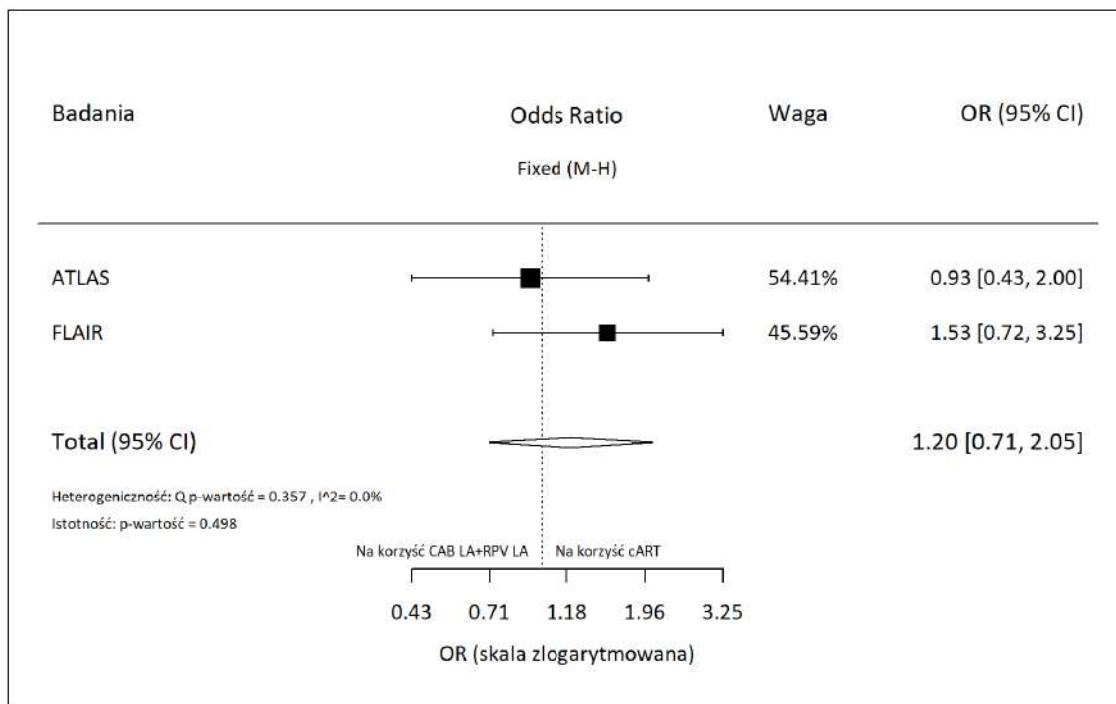
Wykres 13. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych w stopniu nasilenia ≥3, z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia (ATLAS, FLAIR)



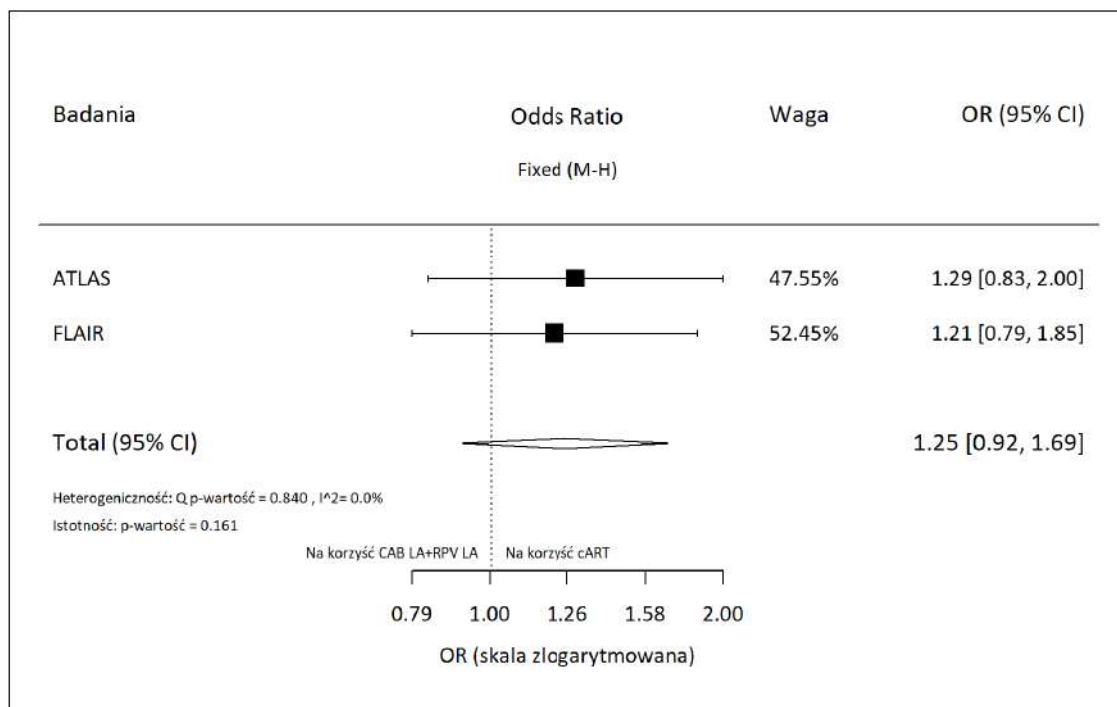
Wykres 14. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia (ATLAS, FLAIR)



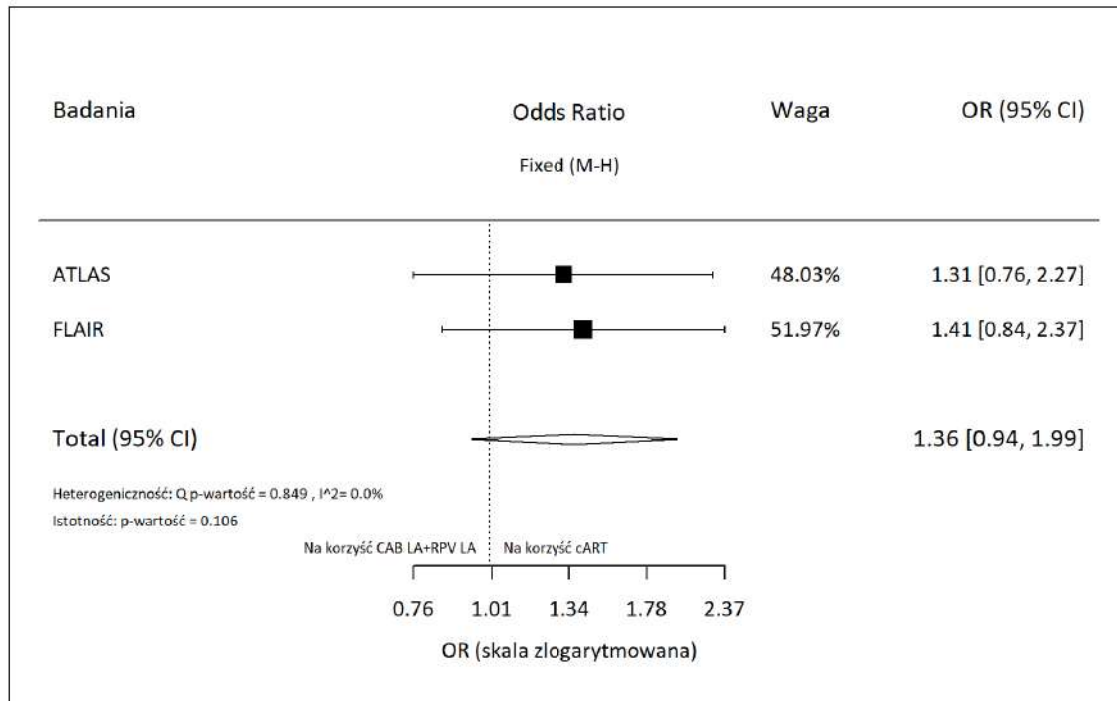
Wykres 15. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem (ATLAS, FLAIR)



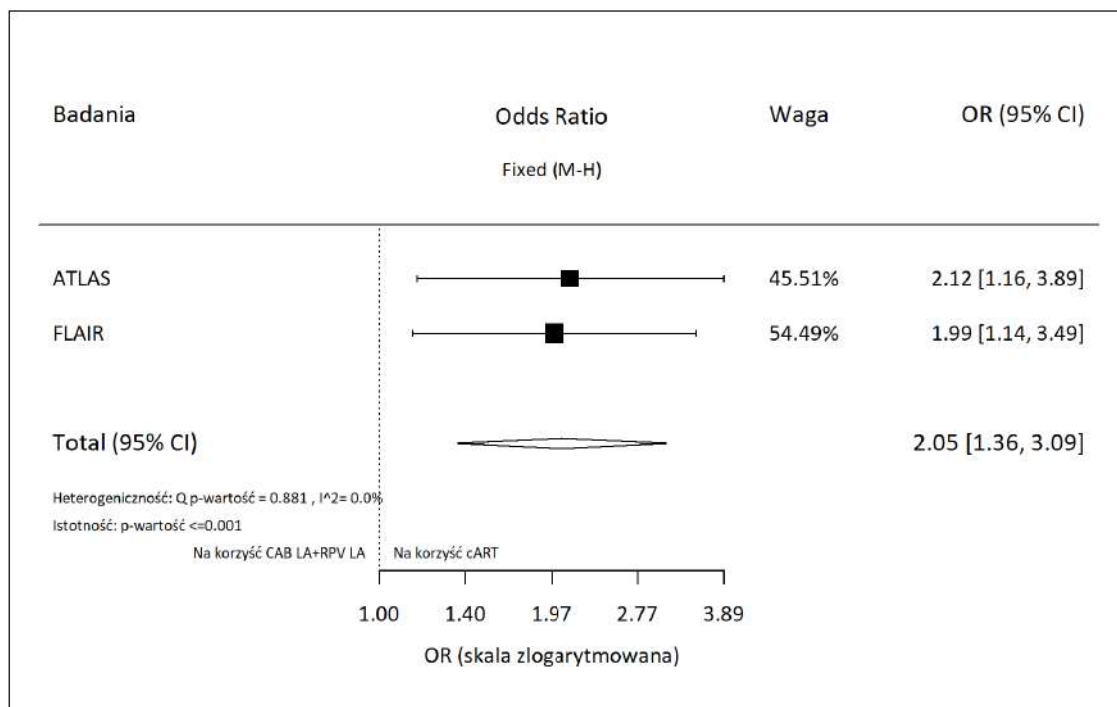
Wykres 16. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia zapalenia nosogardzieli (ATLAS, FLAIR)



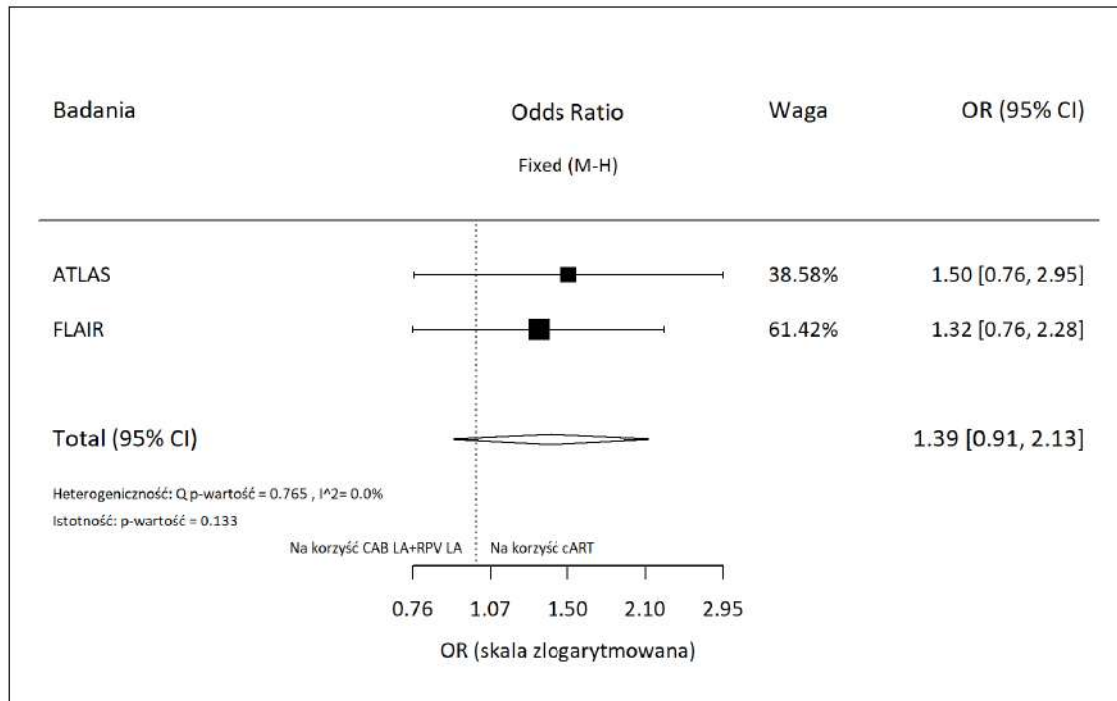
Wykres 17. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia infekcji górnych dróg oddechowych (ATLAS, FLAIR)



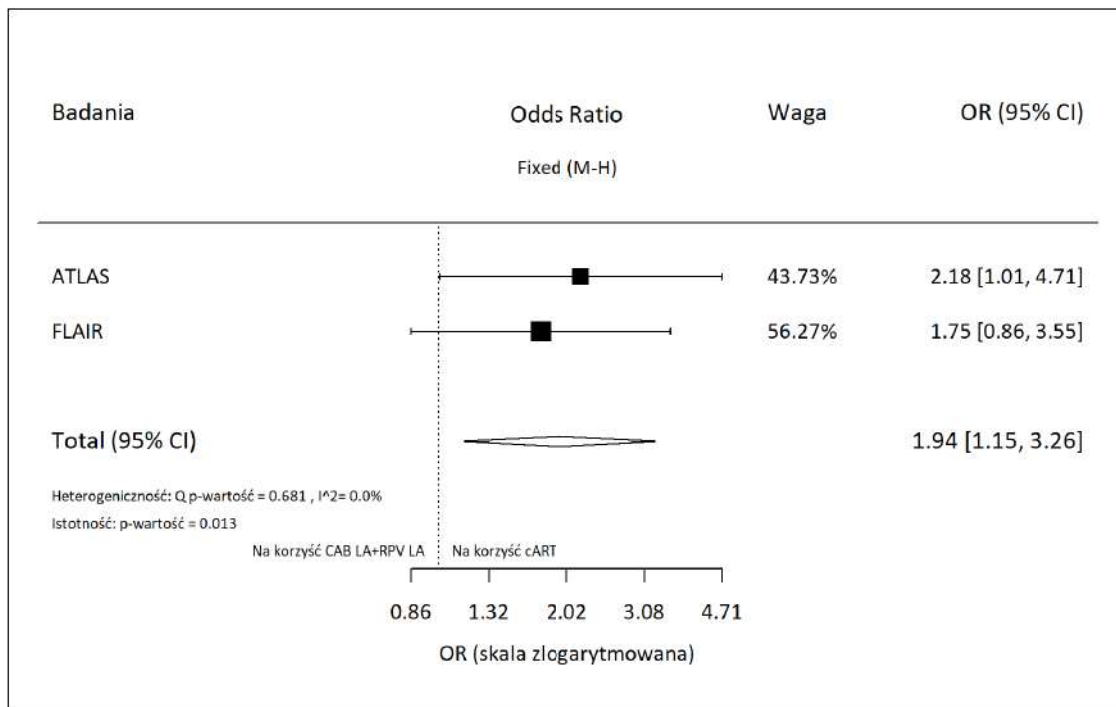
Wykres 18. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia bólu głowy (ATLAS, FLAIR)



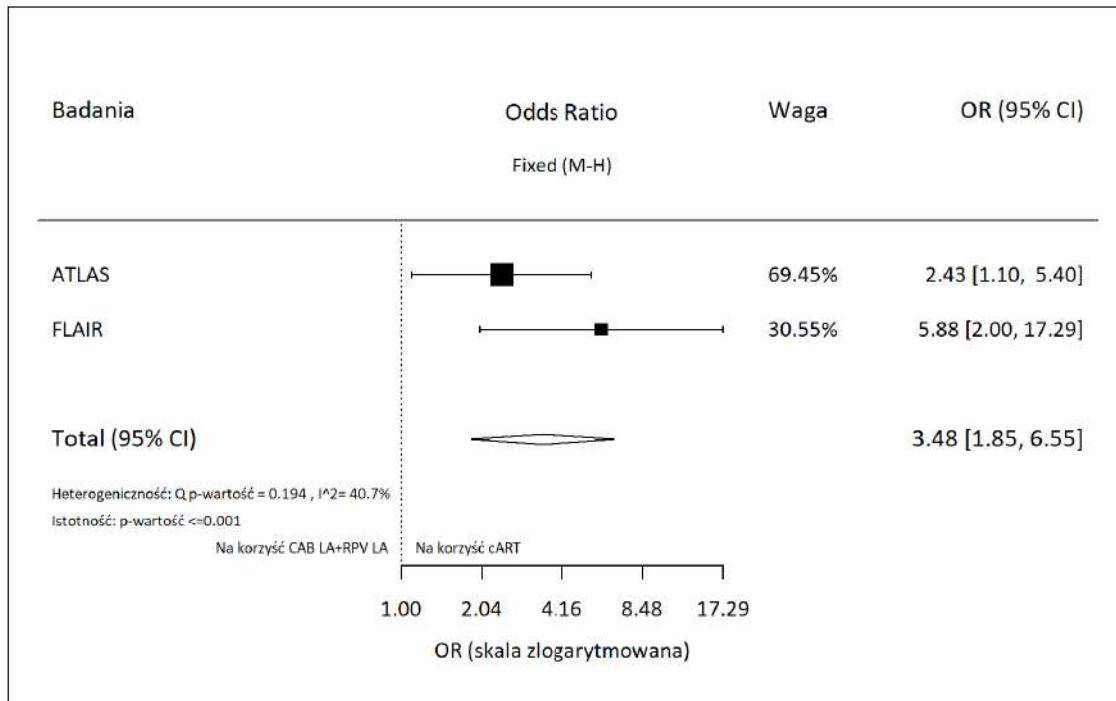
Wykres 19. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia biegunki (ATLAS, FLAIR)



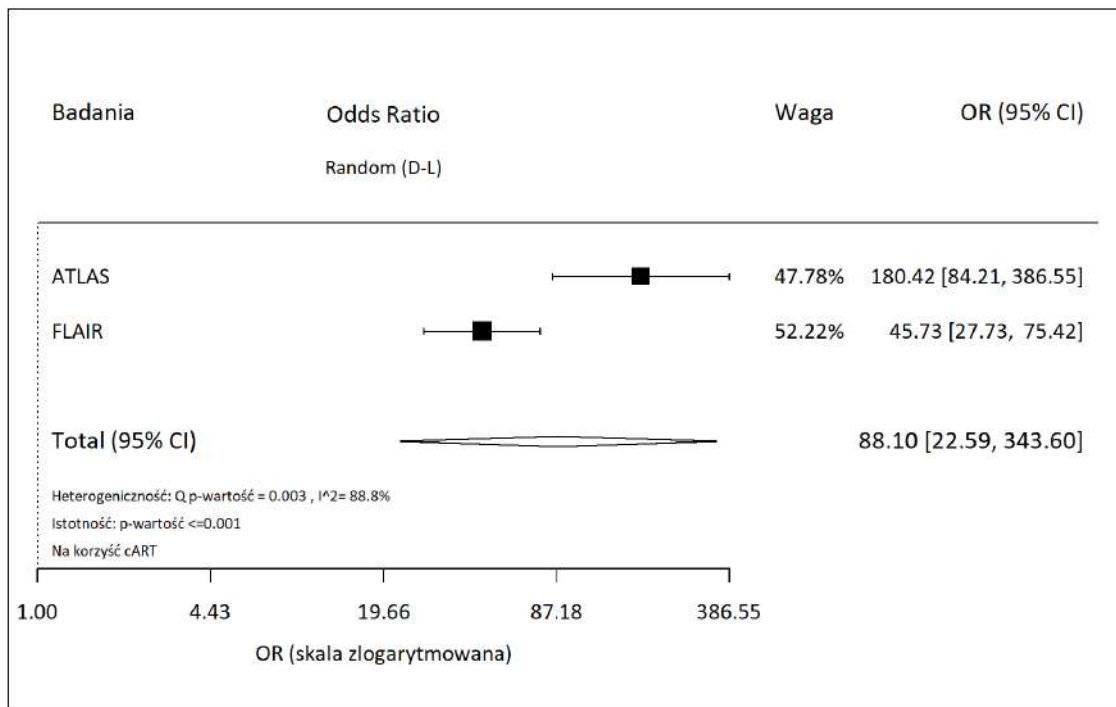
Wykres 20. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia bólu pleców (ATLAS, FLAIR)



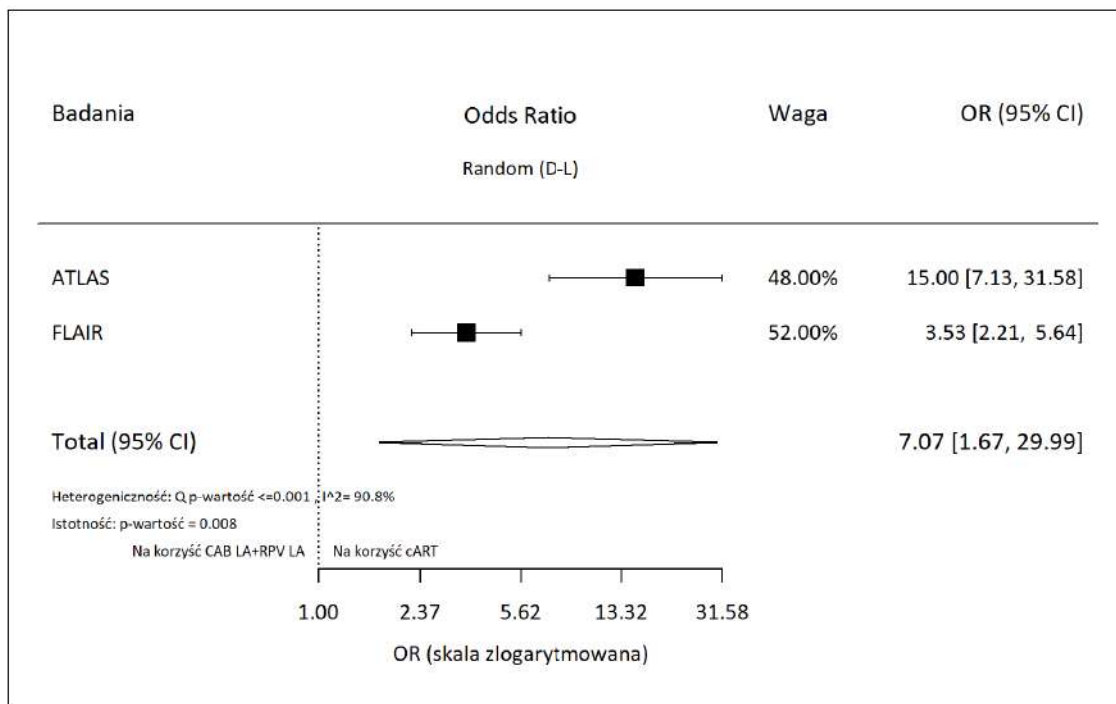
Wykres 21. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia gorączki (ATLAS, FLAIR)



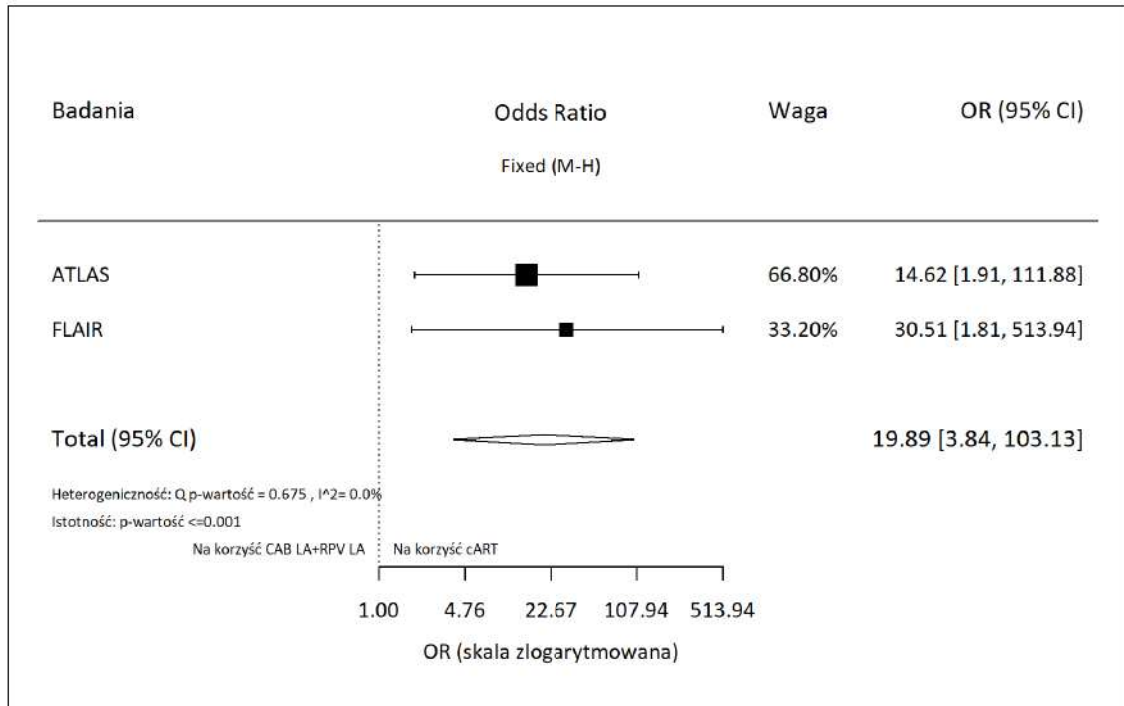
Wykres 22. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem związanych z leczeniem (ATLAS, FLAIR)



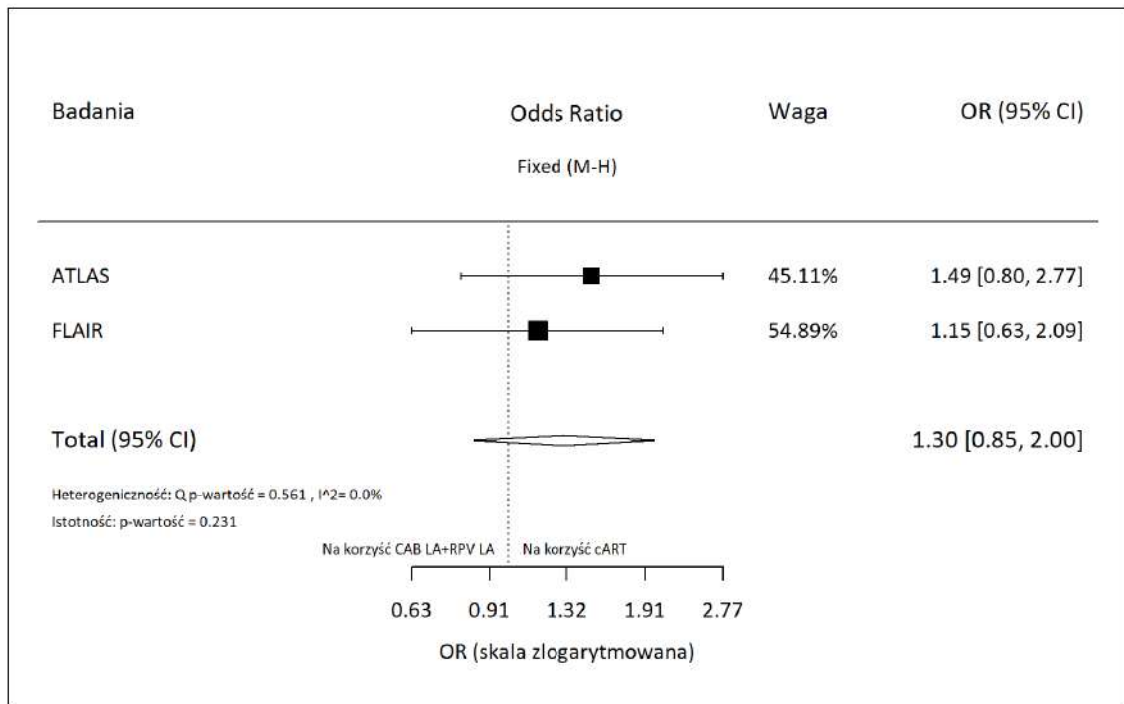
Wykres 23. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem związanych z leczeniem, z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia (ATLAS, FLAIR)



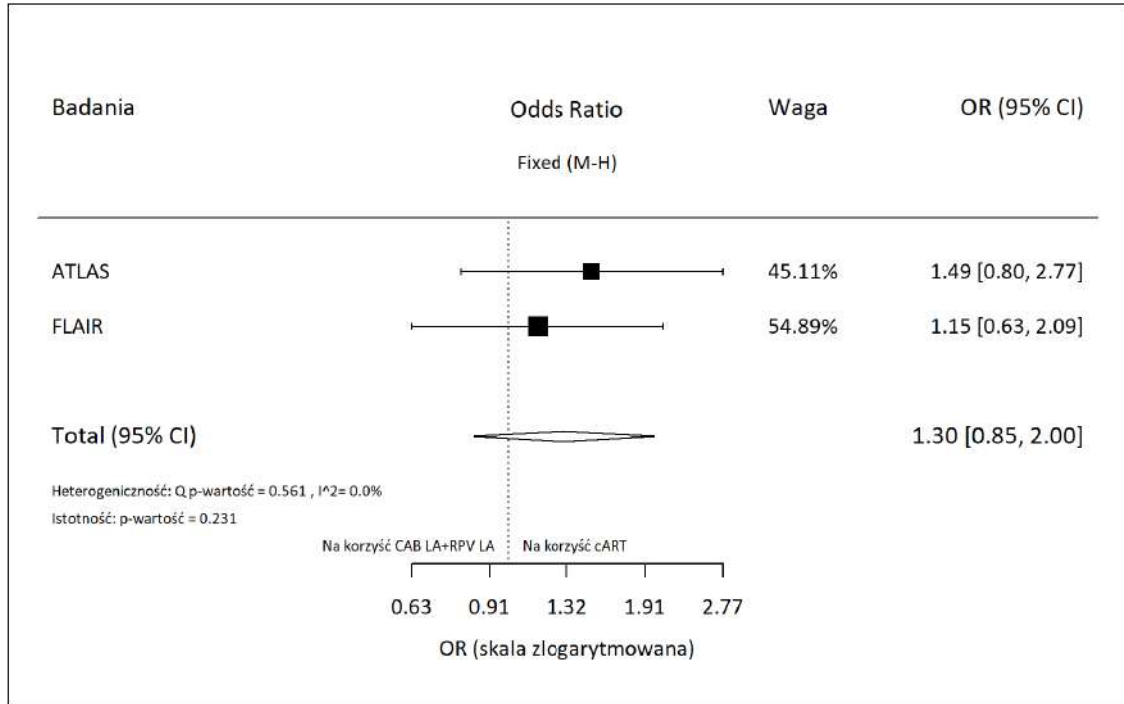
Wykres 24. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych w stopniu nasilenia ≥ 3 związanych z leczeniem (ATLAS, FLAIR)



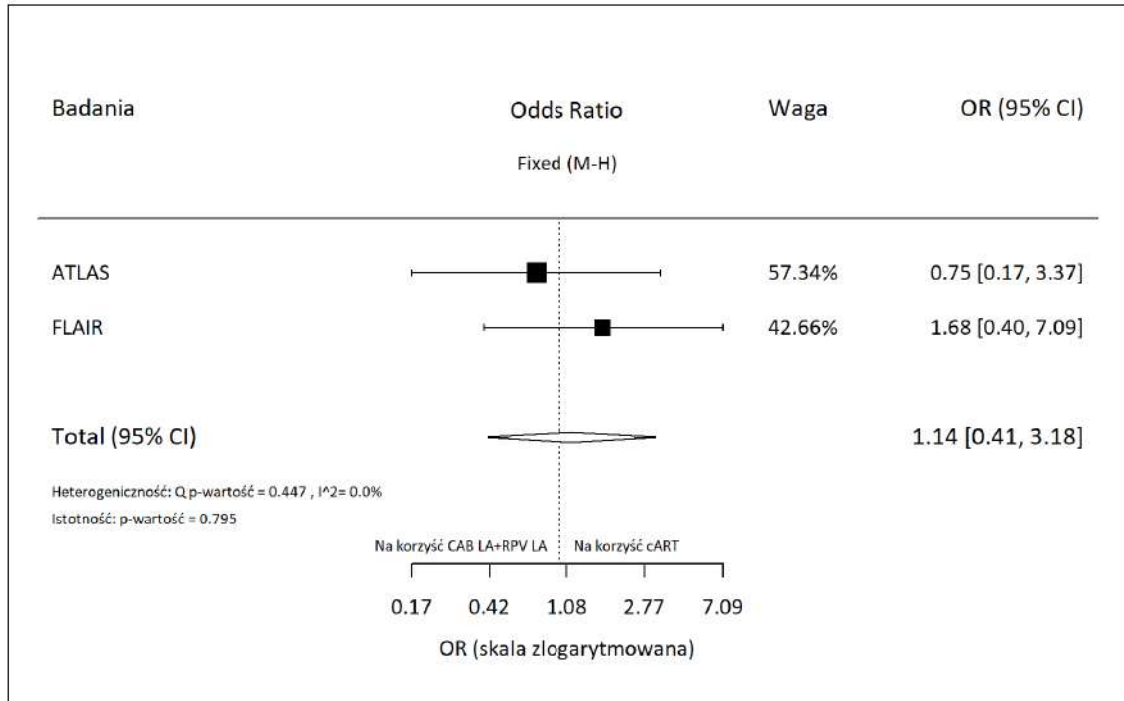
Wykres 25. Metaanaliza ilorazu szans utraty pacjentów z badania ogółem (ATLAS, FLAIR)



Wykres 26. Metaanaliza ilorazu szans utraty pacjentów z badania z powodu AEs (ATLAS, FLAIR)



Wykres 27. Metaanaliza ilorazu szans utraty pacjentów z badania z powodu braku skuteczności leczenia (ATLAS, FLAIR)



14.7. Ocena wiarygodności badań włączonych do analizy

14.7.1. Ocena wg Cochrane Collaboration

Tabela 41. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań ATLAS, FLAIR, LATTE, LATTE-2, ATLAS-2M zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”

Badania	ATLAS	FLAIR	LATTE	LATTE-2	ATLAS-2M
Domena	Ryzyko błędu				
<i>Selection bias</i>					
Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (<i>allocation sequence</i>)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (<i>allocation concealment</i>)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
<i>Performance bias</i>					
Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Wysokie	Wysokie	Niskie	Wysokie	Wysokie
<i>Detection bias</i>					
Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Wysokie	Wysokie	Wysokie	Wysokie	Wysokie
<i>Attrition bias</i>					
Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
<i>Reporting bias</i>					
Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie



Badania	ATLAS	FLAIR	LATTE	LATTE-2	ATLAS-2M
Domena	Ryzyko błędu				
dodatkových punktów, nieplanowanych wcześniej)					
Other bias	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Podsumowanie					
Błąd wynikający z innych przyczyn, niewymienionych wcześniej	Srednie ryzyko błędu (umiarkowana wiarygodność)*	Srednie ryzyko błędu (umiarkowana wiarygodność)*	Niskie ryzyko błędu (wysoka wiarygodność)	Srednie ryzyko błędu (umiarkowana wiarygodność)	Srednie ryzyko błędu (umiarkowana wiarygodność)*

*Wybór otwartego projektu badania ma uzasadnienie metodologiczne i jest adekwatny w stosunku do celów omawianego eksperymentu. Przeprowadzenie podwójnego zaślepienia byłoby bardzo utrudnione, biorąc pod uwagę logistyczne wyzwania związane z zaślepieniem każdego schematu

14.7.2. Ocena jakości przeglądów systematycznych

Tabela 42. Ocena jakości przeglądów systematycznych badań RCT i nRCT w oparciu o skalę AMSTAR 2 [8]

Pytanie	TAK	CZĘŚCIOWO TAK	NIE	NIE DOTYCZY*
1. Czy pytanie/a kliniczne i kryteria włączenia do przeglądu systematycznego zawierają komponenty PICO?				
Jeśli TAK:				
<input type="checkbox"/> Populacja <input type="checkbox"/> Interwencja <input type="checkbox"/> Komparator <input type="checkbox"/> Punkty końcowe <input type="checkbox"/> Czas trwania okresu obserwacji (opcjonalnie)				
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że jego metodologię ustalono „a priori” przed przeprowadzeniem przeglądu oraz czy wyjaśniono znaczące odstępstwa od protokołu?				
Jeśli CZĘŚCIOWO TAK:				
Autorzy stwierdzają, że mają pisemny protokół zawierający wszystkie z niżej wymienionych: <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć <input type="checkbox"/> strategię wyszukiwania <input type="checkbox"/> kryteria włączenia/wykluczenia <input type="checkbox"/> ocena ryzyka błędu systematycznego 				
Jeśli TAK:				
Tak jak przy CZĘŚCIOWO TAK oraz dodatkowo protokół powinien być dodatkowo zarejestrowany i powinien mieć sprecyzowane: <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> plan metaanalizy/syntezy <i>oraz</i> <input type="checkbox"/> plan badania przyczyn heterogeniczności <input type="checkbox"/> wyjaśnienie w przypadku jakichkolwiek odstępstw od protokołu 				
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili wybór rodzaju/metodyki badań, które włączano do przeglądu?				
Jeśli TAK, przegląd powinien spełniać jedno z poniższych:				
<input type="checkbox"/> wyjaśnienie włączania jedynie badań RCT <input type="checkbox"/> <i>lub</i> wyjaśnienie włączania jedynie badań nierandomizowanych (nRCT) <input type="checkbox"/> <i>lub</i> wyjaśnienie włączania zarówno badań RCT jak i nRCT				
4. Czy strategia wyszukiwania literatury zastosowana przez autorów przeglądu była wyczerpująca?				
Jeśli CZĘŚCIOWO TAK (wszystkie poniższe):				
<input type="checkbox"/> przeszukano co najmniej 2 bazy danych (odpowiednie do pytania klinicznego) <input type="checkbox"/> podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania <input type="checkbox"/> wyjaśniono zastosowane zawężenia publikacji (np. język)				
Jeśli TAK:				
Tak jak przy CZĘŚCIOWO TAK oraz wszystkie poniższe: <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przeszukano listę referencji/bibliografię badań włączonych <input type="checkbox"/> przeszukano rejestry badań/prób klinicznych zawarto/konsultowano źródła danych z ekspertem klinicznym w danej dziedzinie <input type="checkbox"/> przeszukano szarą literaturę w danym temacie <input type="checkbox"/> przeprowadzono wyszukiwanie w okresie 24 miesięcy od zakończenia przeglądu 				
5. Czy selekcja badań do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?				
Jeśli TAK, jedno z poniższych:				
<input type="checkbox"/> co najmniej dwóch analityków niezależnie dokonało wyboru badań spełniających kryteria włączenia z ustaleniem wersji konsensusowej <input type="checkbox"/> <i>lub</i> co najmniej dwóch analityków dokonało wyboru próbki badań spełniających kryteria włączenia z dobrą zgodnością (co najmniej 80%), z pozostałym wyszukiwaniem przeprowadzonym przez jednego analityka				

6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?

Jeśli TAK, jedno z poniższych:

- co najmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus co do wyboru danych do ekstrakcji z badań włączonych
- lub co najmniej dwóch analityków dokonało ekstrakcji danych z próbki badań spełniających kryteria włączenia z dobrą zgodnością (co najmniej 80%), z pozostałymi danymi ekstrahowanymi przez jednego analityka

7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych i przedstawili powód ich wykluczenia?

Jeśli CZĘŚCIOWO TAK:

- przedstawiono listę wszystkich potencjalnie odpowiednich badań analizowanych po pełnych tekstach, które wykluczono z przeglądu

Jeśli TAK, musi także spełniać poniższe:

- wyjaśnienie wykluczenia z przeglądu każdego z potencjalnie odpowiednich badań

8. Czy autorzy przeglądu przedstawili szczegółową charakterystykę badań włączonych do przeglądu?

Jeśli CZĘŚCIOWO TAK (wszystkie poniższe):

- opis populacji
- opis interwencji
- opis komparatorów
- opis punktów końcowych
- opis metodyki badań

Jeśli TAK, powinno także spełniać wszystkie poniższe (oraz opisane wszystkie dla CZĘŚCIOWO TAK):

- szczegółowy opis populacji
- szczegółowy opis interwencji i komparatorów (z opisem dawek, jeśli dotyczy)
- opis ośrodków badania
- zakres czasowy okresu obserwacji

9. Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu (*risk of bias*, RoB) każdego z badań włączonego do przeglądu systematycznego?

RCTs

Jeśli CZĘŚCIOWO TAK, musi zawierać ocenę RoB:

- z nieukrytej alokacji pacjentów do grup, *i*
- z braku zaślepienia pacjentów i oceniających wyniki (niekonieczne dla obiektywnych punktów końcowych tj. zgonu z dowolnej przyczyny)

Jeśli TAK, musi dodatkowo zawierać ocenę RoB (oraz opisane dla CZĘŚCIOWO TAK):

- z nieprawdziwie losowego przydziału pacjentów do grup, *i*
- z wyboru raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego

nRCTs

Jeśli CZĘŚCIOWO TAK, musi zawierać ocenę RoB:

- z czynników zakłócających, *i*
- z błędów selekcji

Jeśli TAK, musi dodatkowo zawierać ocenę RoB (oraz opisane dla CZĘŚCIOWO TAK):

- metody zastosowanej do wyznaczenia ekspozycji i wyników, *i*
- z wyboru raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów lub analiz dla danego punktu końcowego

10. Czy autorzy przeglądu raportowali źródła finansowania poszczególnych badań włączonych?

Jeśli TAK:

- wymóg raportowania źródeł finansowania dla każdego z badań włączonych do przeglądu (lub informacja o braku takich danych z badania włączonego)

11. Czy zastosowane przez autorów przeglądu metody statystyczne syntezy danych z badań włączonych były zasadne/poprawne?

RCTs

Jeśli TAK:

- autorzy wyjaśnili powód przeprowadzenia metaanalizy danych

nRCTs

Jeśli TAK:

- autorzy wyjaśnili powód przeprowadzenia metaanalizy danych

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> oraz autorzy zastosowali odpowiednią technikę ważenia w łączeniu wyników i skorygowaną na heterogeniczność, jeśli obecna
<input type="checkbox"/> oraz autorzy zbadali przyczyny ewentualnej heterogeniczności | <input type="checkbox"/> oraz autorzy zastosowali odpowiednią technikę ważenia w łączeniu wyników i skorygowaną na heterogeniczność, jeśli obecna
<input type="checkbox"/> oraz autorzy z użyciem metod statystycznych połączyli dane szacunkowe z badań nRCT z korektą na czynniki zakłócające, zamiast wykonania połączenia surowych danych, lub wyjaśnili połączenie surowych danych w przypadku braku skorygowanych danych szacunkowych
<input type="checkbox"/> oraz autorzy przedstawili oddzielne podsumowanie oszacowań z badań RCT i nRCT, w przypadku jeśli obie metodyki badań uwzględniono w przeglądzie |
|--|--|

12. Czy w przypadku przeprowadzenia metaanalizy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach włączonych na wynik metaanalizy lub inną syntezę wyników?

Jeśli TAK:

- włączono jedynie badania RCT z niskim ryzykiem błędu
- lub, jeśli oszacowanie łączne było w oparciu o badania RCT i/lub nRCT ze zróżnicowanym RoB, autorzy przeprowadzili analizę w celu zbadania możliwego wpływu RoB na wynik oszacowań efektu

13. Czy na etapie interpretacji/dyskusji wyników przeglądu jego autorzy rozpatrzyli RoB z poszczególnych włączonych badań?

Jeśli TAK:

- włączono jedynie badania RCT z niskim ryzykiem błędu
- lub, jeśli włączono badania RCT z umiarkowanym lub wysokim RoB, lub badania nRCT, przegląd zawierał dyskusję o prawdopodobnym wpływie RoB na otrzymane wyniki

14. Czy autorzy przeglądu przedstawili satysfakcjonujące wyjaśnienie i dyskusję odnośnie zaobserwowanej heterogeniczności w wynikach przeglądu?

Jeśli TAK:

- nie odnotowano żadnej heterogeniczności w wynikach
- lub jeśli obecna heterogeniczność, autorzy przeglądu przeprowadzili analizę źródeł heterogeniczności wyników i przedyskutowali jej wpływ na wyniki przeglądu

15. Czy w przypadku przeprowadzenia syntezy ilościowej autorzy przeglądu ocenili prawdopodobieństwo wystąpienia błędu publikacji (mały błąd badania) i przedyskutowali jego wpływ na wyniki przeglądu?

Jeśli TAK:

- przeprowadzono graficzne lub statystyczne testy dla błędu publikacji oraz przedyskutowano prawdopodobieństwo i wielkość jego wpływu

16. Czy autorzy przeglądu przedstawili potencjalne źródła konfliktu interesów, uwzględniając otrzymane finansowanie w celu przeprowadzenia przeglądu?

Jeśli TAK:

- autorzy raportowali brak konfliktu interesów lub,
- autorzy opisali źródła finansowania oraz sposób w jaki rozwiązali potencjalny konflikt interesów

*Nie przeprowadzono metaanalizy

Według autorów narzędzia AMSTAR 2 krytycznymi/kluczowymi domenami/pozycjami są:

- zarejestrowanie protokołu przed przeprowadzeniem przeglądu (pytanie 2);
- poprawnie przeprowadzona strategia wyszukiwania (pytanie 4);
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu (pytanie 7);
- ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) każdego z badań włączonych do przeglądu (pytanie 9);

- poprawność metod analitycznych zastosowanych w metaanalizie (pytanie 11);
- uwzględnienie ryzyka wystąpienia błędu systematycznego podczas interpretacji wyników przeglądu (pytanie 13);
- ocena ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i jego wpływu na wynik metaanalizy (pytanie 15).

Tabela 43. Interpretacja oceny wiarygodności wyników przeglądu systematycznego w skali AMSTAR 2

Ocena wiarygodności	Warunki	Wyjaśnienie
Wysoka	Brak negatywnych odpowiedzi lub 1 negatywna w domenie uznanej za niekrytyczną.	Przegląd systematyczny zawiera dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników dostępnych badań w zakresie pytania klinicznego.
Umiarkowana	Więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za niekrytyczne*.	Przegląd systematyczny może zawierać dokładne podsumowanie wyników dostępnych badań włączonych do przeglądu systematycznego.
Niska	Jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekrytycznych.	Przegląd systematyczny posiada wadę krytyczną i może nie zawierać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań w zakresie pytania klinicznego.
Krytycznie niska	Więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekrytycznych.	Przegląd systematyczny posiada >1 wadę krytyczną i nie powinien być źródłem odniesienia w celu dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań.

*wielokrotność niekrytycznych słabości może zmniejszyć wiarygodność przeglądu oraz może przyczynić się do obniżenia jej oceny z umiarkowanej na niską

Tabela 44. Ocena jakości przeglądu systematycznego w oparciu o skalę AMSTAR 2 (Badowski 2020, Durham 2021)

Ocena jakości badań wtórnych/Domena*	Badowski 2020	Durham 2021
1. Czy pytanie/a kliniczne i kryteria włączenia do przeglądu systematycznego zawierają komponenty PICO?	NIE	TAK
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że jego metodologię ustalono „a priori” przed przeprowadzeniem przeglądu oraz czy wyjaśniono znaczące odstępstwa od protokołu?	NIE	NIE
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili wybór rodzaju/metodyki badań, które włączano do przeglądu?	NIE	NIE
4. Czy strategia wyszukiwania literatury zastosowana przez autorów przeglądu była wyczerpująca?	Częściowo tak: PubMed, EMBASE, MEDLINE, Google Scholar, materiały konferencyjne, bibliografia, podano słowa kluczowe, zaznaczono, że wyszukiwanie ograniczono do języka angielskiego (bez uzasadnienia)	Częściowo tak: PubMed, Google Scholar, przeszukiwano artykuły, abstrakty konferencyjne, referencje publikacji pod kątem identyfikacji odpowiednich danych. Dane pozyskiwano również ze strony internetowej producenta. Poszukiwano wyłącznie publikacji w języku angielskim
5. Czy selekcja badań do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?	NIE	NIE
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?	NIE	NIE

7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych i przedstawili powód ich wykluczenia?	NIE	NIE
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili szczegółową charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	Częściowo tak: opisano pokrótce metodykę analizowanych badań, zestawiono informacje o populacji oraz podano najważniejsze wyniki skuteczności	Częściowo tak: opisano metodykę analizowanych badań, zestawiono informacje o populacji, interwencji, komparatorach oraz podano najważniejsze wyniki skuteczności/bezpieczeństwa
9. Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu (<i>risk of bias</i> , RoB) każdego z badań włączonego do przeglądu systematycznego?	NIE	NIE
10. Czy autorzy przeglądu raportowali źródła finansowania poszczególnych badań włączonych?	NIE	NIE
11. Czy zastosowane przez autorów przeglądu metody statystyczne syntezy danych z badań włączonych były zasadne/poprawne?	NIE DOTYCZY: przegląd nie zawierał metaanaliz	NIE DOTYCZY: przegląd nie zawierał metaanaliz
12. Czy w przypadku przeprowadzenia metaanalizy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach włączonych na wynik metaanalizy lub inną syntezę wyników?	NIE DOTYCZY: przegląd nie zawierał metaanaliz	NIE DOTYCZY: przegląd nie zawierał metaanaliz
13. Czy na etapie interpretacji/dyskusji wyników przeglądu jego autorzy rozpatrzyli RoB z poszczególnych włączonych badań?	NIE	NIE
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili satysfakcjonujące wyjaśnienie i dyskusję odnośnie zaobserwowanej heterogeniczności w wynikach przeglądu?	NIE	NIE
15. Czy w przypadku przeprowadzenia syntezy ilościowej autorzy przeglądu ocenili prawdopodobieństwo wystąpienia błędu publikacji (mały błąd badania) i przedyskutowali jego wpływ na wyniki przeglądu?	NIE DOTYCZY: przegląd nie zawierał metaanaliz	NIE DOTYCZY: przegląd nie zawierał metaanaliz
16. Czy autorzy przeglądu przedstawili potencjalne źródła konfliktu interesów, uwzględniając otrzymane finansowanie w celu przeprowadzenia przeglądu?	NIE	TAK
PODSUMOWANIE OCENY	Krytycznie niska	Krytycznie niska

15. PIŚMIENNICTWO

15.1. Metodyka, wnioski, ograniczenia, dyskusja

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA, ang. health technology assessment). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
2. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2012 nr 0 poz. 388).
4. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Chichester (UK): John Wiley & Sons, March 2011. Available from www.cochrane-handbook.org, 2011.

6. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med.* 2009; 151: 264–269.
7. Deeks JJ, Higgins JPT, Statistical algorithms in Review Manager 5, Statistical Methods Group of The Cochrane Collaboration August 2010 (Supplementary material to Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0).
8. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kris-tjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017 Sep 21;358:j4008.
9. Sweeting MJ, Sutton AJ, Lambert PC., What to add to nothing? Use and avoidance of continuity corrections in meta-analysis of sparse data. *Stat Med.* 2004, 23: 1351-1375
10. Newcombe, R., 1998. Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. *Statist. Med.* 17, 873–890.
11. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in Clinical Trials. *Controlled Clinical Trials* 1986;7:177-18.
12. Charakterystyka Produktu leczniczego Vocabria
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vocabria-epar-product-information_pl.pdf
13. Komisja Europejska, Decyzja wykonawcza Komisji z dnia 17.12.2020 r. przyznająca na podstawie rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 726/2004 pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego stosowanego u ludzi "Vocabria - kabotegrawir", https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20201217149774/dec_149774_pl.pdf [data dostępu: 25.02.2021]
14. FDA: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-extended-release-injectable-drug-regimen-adults-living-hiv> [data dostępu: 25.02.2021]
15. Parfieniuk-Kowerda A. Zakażenie HIV. Portal Medycyna Praktyczna [<https://choroby-zakazne.mp.pl/HIV-AIDS/158254,zakazenie-hiv>]. [data dostępu: 25.02.2021]

15.2. Analiza główna

ATLAS-2M

1. Overton ET, Richmond G, Rizzardini G, Jaeger H, Orrell C, Nagimova F, Bredeek F, García Deltoro M, Swindells S, Andrade-Villanueva JF, Wong A, Khuong-Josses MA, Van Solingen-Ristea R, van Eygen V, Crauwels H, Ford S, Talarico C, Benn P, Wang Y 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 Dec 19;396(10267):1994-2005. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32666-0. Epub 2020 Dec 9.
2. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03299049>
3. <https://www.viiv-studyregister.com/study/19659>

4. <https://viivhealthcare.com/en-gb/media/press-releases/2019/august/viiv-healthcare-reports-positive-phase-iii-study-results-of-inve/>
5. Overton ET, Richmond GJ, Rizzardini G, Jaeger H, Orrell C, Nagimova F, Bredeek F, García-Deltoro M, Benn PD, Wang Y, Hudson KJ, Margolis DA, Smith K, Williams PE, Spreen W, Cabotegrawir + rilpivirine every 2 months is noninferior to monthly: ATLAS-2M study, CROI 2020, Boston, abstract 34, p12.
6. Overton ET, Richmond GJ, Rizzardini G, Jaeger H, Orrell C, Nagimova F, Bredeek F, García-Deltoro M, Benn PD, Wang Y, Hudson KJ, Margolis DA, Smith K, Williams PE, Spreen W, Cabotegrawir + rilpivirine every 2 months is noninferior to monthly: ATLAS-2M study, CROI 2020, Boston, oral abstract OL-03, prezentacja <http://www.croiwebcasts.org/console/player/44585?mediaType=audio&>
7. Chounta V, Overton ET, Mills A, Swindells S, Benn PD, Vanveggel S, van Solingen-Ristea R, Wang Y, Hudson KJ, Shaefer M, Margolis DA, Smith K, Spreen W, Patient-reported outcomes through week 48 of ATLAS-2M: a study of long-acting cabotegrawir and rilpivirine administered every four or eight weeks, IAC 2020 July 6-10.

ATLAS

8. Murray M. et al., Patient Views on Long-Acting HIV Treatment: Cabotegrawir + Rilpivirine as Maintenance Therapy (ATLAS 48-Week Results), IAS Conference on HIV Science, 2019, Mexico, Oral MOAB0103.
9. Margolis DA. et al., Long-acting cabotegrawir + rilpivirine as maintenance therapy: ATLAS week-48 results, British HIV Association, HIV Medicine, 2019, 20 (Suppl. 5), abstract P12.
10. Swindells S. et al, Long-acting cabotegrawir + rilpivirine as maintenance therapy: ATLAS week 48 results, CROI, USA, 2019, session number O-13, abstract 139.
11. Swindells, S., Andrade-Villanueva, J. F., Richmond, G. J., Rizzardini, G., Baumgarten, A., Masia, M., Latiff, G., Pokrovs.ky, V., Bredeek, F., Smith, G., Cahn, P., Kim, Y. S., Ford, S. L., Talarico, C. L., Patel, P., Chounta, V., Crauwels, H., Parys, W., Vanveggel, S., Mrus, J., Huang, J., Harrington, C. M., Hudson, K. J., Margolis, D. A., Smith, K. Y., Williams, P. E. and Spreen, W. R. Long-acting cabotegrawir and rilpivirine for maintenance of HIV-1 suppression. *New England Journal of Medicine*. 2020. 382(12):1112-1123.

FLAIR

12. Orkin Ch. et al., Long-Active Cabotegrawir + Rilpivirine for HIV Maintenance: FLAIR Week 48 Results, 25th Annual Conference of the British HIV Association; 2019, UK, O10-slides.
13. Orkin Ch. et al., Long-Active Cabotegrawir + Rilpivirine for HIV Maintenance: FLAIR Week 48 Results, 25th Annual Conference of the British HIV Association; 2019, UK, O10-abstract.
14. Orkin, C., Arasteh, K., Górgolas Hernández-Mora, M., Pokrovs.ky, V., Overton, E. T., Girard, P. M., Oka, S., Walmsley, S., Bettacchi, C., Brinson, C., Philibert, P., Lombaard, J., St Clair, M., Crauwels, H., Ford, S. L., Patel, P., Chounta, V., D'Amico, R., Vanveggel, S., Dorey, D., Cutrell, A., Griffith, S., Margolis, D. A., Williams, P. E., Parys, W., Smith, K. Y. and Spreen, W. R. Long-Acting Cabotegrawir and Rilpivirine after Oral Induction for HIV-1 Infection. *N Engl J Med*. 2020. 382(12):1124-1135.
15. Orkin C., Oka S., Philibert P., Brinson C., Bassa A.C., Gusev D., Degen O., Gonzalez Garcia J., D'Amico R., Dorey D., Griffith S., Margolis D.A., St Clair M., Williams P., Spreen W.R. Long-acting cabotegrawir + rilpivirine for HIV treatment: FLAIR week 96 results. *HIV Medicine*. Conference: 26th Annual Conference of the British HIV Association, BHIVA. 21 (SUPPL 4) (pp 14), 2020. Date of Publication: November 2020.

Dane spoolowane/dodatkowe dane z badań ATLAS oraz FLAIR

16. Murray M., Antela A., Mills A., Huang J., Jäger H., Bernal E., Lombaard J., Katner H., Walmsley S., et al. Reported Outcomes in ATLAS and FLAIR Participants on Long-Acting Regimens of Cabotegrawir and Rilpivirine Over 48 Weeks. *AIDS Behav* 2020 Dec;24(12):3533-3544. doi: 10.1007/s10461-020-02929-8.
17. Teichner P., Cutrell A., D'Amico R., et al. Patient Adherence to Long-Acting Injectable Cabotegrawir + Rilpivirine Through 48 Weeks of Maintenance Therapy in the Phase 3 ATLAS and FLAIR Studies. *Open forum infectious diseases*. 2019;6(Suppl 2):S20-S20.
18. Teichner P, Wu S. Zhang F., Dorey D. et al. Long-term patient adherence and management of treatment interruptions with long-acting injectable cabotegrawir + rilpivirine for maintenance therapy in phase 2B/3 studies. *IDWeek 2020™*; October 21-25, 2020; Virtual.

Pozycje uwzględnione w ramach porównania pośredniego

19. Chounta V, Snedecor SJ, Wu S, Van de Velde N. Indirect comparison of 48-week efficacy and safety of long-acting cabotegravir and rilpivirine maintenance every 8 weeks with daily oral standard of care antiretroviral therapy in participants with virologically suppressed HIV-1-infection. DOI: 10.21203/rs.3.rs-72129/v1.
20. Chounta V, Snedecor SJ, Wu S, Van de Velde N. Comparability of 48-week efficacy and safety of cabotegravir and rilpivirine long-acting every 8 weeks to standard of care in suppressed people living with HIV-1. HIV Drug Therapy Glasgow; 5–8 October, 2020; Virtual, P011.

15.3. Dodatkowe analizy skuteczności oraz analizy uzupełniające

LATTE

1. Margolis DA. et al., 744 and Rilpivirine as Two-Drug Oral Maintenance Therapy: LAI116482 (LATTE) Week 48 Results, CROI, 2015, USA, session number O-7, abstract number 911B.
2. Margolis DA. et al., Cabotegravir and Rilpivirine As 2-Drug Oral Maintenance Therapy: LATTE W96 Results, CROI, 2015, USA, session number P-J1, abstract number 554LB.
3. Margolis DA. et al., Cabotegravir plus rilpivirine, once a day, after induction with cabotegravir plus nucleoside reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (LATTE): a randomised, phase 2b, dose-ranging trial, *Lancet Infect Dis.* 2015 Oct;15(10):1145-1155.
4. Margolis DA. et al., Cabotegravir and Rilpivirine As Two-Drug Oral Maintenance Therapy: LATTE Week 96 Results, 22nd Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2015; USA, poster 554LB.
5. Margolis DA. et al., Long-term safety and efficacy of CAB and RPV as 2-drug oral maintenance therapy, CROI, 2017, USA, session number P-H2, abstract 442.
6. Margolis DA. et al., Long-term Safety and Efficacy of CAB and RPV as 2-Drug Oral Maintenance Therapy, CROI, 2017, USA, poster 442.
7. Margolis DA. et al., Long-term Efficacy, Safety, and Durability of CAB and RPV as Two Drug Oral Maintenance Therapy: LATTE Week 312 Results, *OFID* 2019:6 (Suppl 2), S66, abstract 2840.

LATTE-2

8. Margolis DA. et al., Cabotegravir+Rilpivirine as Long-Acting Maintenance Therapy: LATTE-2 Week 32 Results, CROI, 2016, USA, session number O-2, abstract number 311B.
9. Kerrigan D. et al., Experiences with long-acting injectable ART: a qualitative study among people living with HIV participating in a phase II study of cabotegravir + rilpivirine (LATTE-2) in the United States and Spain, 21st International AIDS Conference Journal of the International AIDS Society 2016, 19 (Suppl 5), abstract THAB0204.
10. Margolis DA. et al., Cabotegravir_rilpivirine as long-acting maintenance therapy: LATTE-2 week 48 results, 21st International AIDS Conference Journal of the International AIDS Society 2016, 19 (Suppl 5), abstract THAB0206LB.
11. Margolis DA. 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, 23;390(10101):1499-1510.
12. Margolis DA. et al., Safety, Efficacy and Durability of Long-acting Cabotegravir (CAB) and Rilpivirine (RPV) as Two-Drug IM Maintenance Therapy for HIV-1 Infection: LATTE-2 Week 160 Results, HIV Drug Therapy, 2018; UK, poster P118.
13. Kerrigan D. 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, 5;13(1):e0190487.
14. Letendre S. et al., Distribution in Cerebrospinal Fluid (CSF) of Cabotegravir (CAB) and Rilpivirine (RPV) After Intramuscular Administration of Long-Acting (LA) Injectable Suspensions in HIV-1-Infected Patients, HIV Drug Therapy, 2018, UK, poster O346.
15. Murray M. 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, 18:1-12.
16. Thiagarajah, S., Dorey, D., Huang, J., Roberts, G., Stancil, B. and Margolis, D. Outcomes of cabotegravir (CAB) treatment in HIV-1 ART-naïve patients with chronic or acute hepatitis C virus (HCV) co-infection: Data from the phase IIb programme. *Journal of the International AIDS Society.* 2016. 19(94-95).
17. Murray, M., Pulido, F., Mills, A., Ramgopal, M., LeBlanc, R., Jaeger, H., Canon, V., Dorey, D., Griffith, S., Mrus, J., Spreen, W. and Margolis, D. 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 Research and Clinical Practice. 2019. 20(4-5):111-122.

18. Romaine, J., Murray, M. and Bradley, C. PIH62 Investigating the responsiveness to change of the HIV treatment satisfaction questionnaire change version (HIVTSQC) in overcoming ceiling effects in the HIV treatment satisfaction questionnaire status version (HIVTSQS). Value in Health. 2019. 22(Supplement 3):S638-S639.
19. Smith G., Henry K., Podzamczar D. et al. Safety, efficacy and durability of long-acting CAB and RPV as maintenance therapy for HIV-1 infection: LATTE-2 week 256 results. IDWeekTM 2020; October 21-25, 2020; Virtual.

POLAR

20. Mills A., Richmond G., Newman Ch., Osiyemi O. et al. Antiviral activity and safety of long-acting cabotegravir (CAB LA) plus long-acting rilpivirine (RPV LA), administered every 2 months, in HIV-positive subjects: results from the POLAR study. IDWeekTM 2020; October 21-25, 2020; Virtual.

ATLAS, FLAIR, ATLAS-2M

21. Talarico Ch., Wu S., Upadhyay O., HIV-1 RNA blip and low-level replication measures during Phase 3 Cabotegravir + Rilpivirine LA studies are similar to oral 3-drug therapy measures and not associated with Week 48 virologic outcome. IDWeekTM 2020; October 21-25, 2020; Virtual.
22. Margolis DA, Schapiro JM, Perno CF. et al. A combination of viral and participant factors influence virologic outcome to long-acting cabotegravir + rilpivirine: multivariable and baseline factor analyses across ATLAS, FLAIR and ATLAS-2M phase 3 studies. HIV Drug Therapy Glasgow; 5–8 October, 2020; Virtual.

15.4. Przeglądy systematyczne

1. Badowski, M., Perez, S. E., Silva, D. and Lee, A. Two's a Company, Three's a Crowd: A Review of Initiating or Switching to a Two-Drug Antiretroviral Regimen in Treatment-Naive and Treatment-Experienced Patients Living with HIV-1. Infectious Diseases and Therapy. 2020. 9(2):185-208.
2. Durham SH, Chahine EB. Cabotegravir-Rilpivirine: The First Complete Long-Acting Injectable Regimen for the Treatment of HIV-1 Infection. Ann Pharmacother. 2021 Feb 16:1060028021995586. doi: 10.1177/1060028021995586. Online ahead of print.

15.5. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

1. EMA, European Medicines Agency [<https://www.ema.europa.eu/en>] [data dostępu: 25.02.2021]
2. Food and Drug Administration [<http://www.fda.gov>] [data dostępu: 25.02.2021]
3. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [<http://www.urpl.gov.pl/>]
4. WHO Uppsala Monitoring Centre [<https://www.who-umc.org/>] [data dostępu: 25.02.2021]
5. Brytyjska Agencja ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA): www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency [data dostępu: 25.02.2021]
6. <http://www.vigiaccess.org/> [data dostępu: 25.02.2021]
7. Charakterystyka Produktu leczniczego Vocabria:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vocabria-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 25.02.2021]
8. EMA: Summary of risk management plan for Vocabria (cabotegravir) 2021:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/vocabria-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf [data dostępu: 25.02.2021]
9. EMA: List of medicinal products under additional monitoring 2021:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/additional-monitoring/list-medicinal-products-under-additional-monitoring_en-0.pdf 1. [data dostępu: 25.02.2021]

15.6. Badania wyłączone z analizy

Nieadekwatna populacja/subpopulacja

1. Ford, S. L., Gould, E., Chen, S., Margolis, D., Spreen, W., Crauwels, H. and Piscitelli, S. Lack of pharmacokinetic interaction between rilpivirine and integrase inhibitors dolutegravir and GSK1265744. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2013. 57(11):5472-5477.
2. Spreen, W., Williams, P., Margolis, D., Ford, S. L., Crauwels, H., Lou, Y., Gould, E., Stevens, M. and Piscitelli, S. Pharmacokinetics, safety, and tolerability with repeat doses of GSK1265744 and rilpivirine (TMC278) long-acting nanosuspensions in healthy adults. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2014. 67(5):487-492.
3. Quercia R.P., Overton E.T., Benn P.D., Wang Y., Hudson K.J., Chounta V., Shaefer M., Polli J.W., Talarico C., Cutrell A., Margolis D.A., Smith K.Y., Williams P.E., Spreen W. ATLAS-2M subanalysis based on prior injection exposure: Efficacy, ISRs, and preference of cabotegravir + rilpivirine every 2 months. *HIV Medicine*. Conference: 26th Annual Conference of the British HIV Association, BHIVA. 21 (SUPPL 4) (pp 26-27), 2020. Date of Publication: November 2020.
4. Quercia, R., Orkin, C., D'Amico, R., Mrus, J., Wu, S., Cutrell, A., Chow, K., Polli, J., Margolis, D., Williams, P., De Ruiter, A., Smith, K. and Spreen, W. Outcomes for women in phase 3 trials of long-acting cabotegravir+rilpivirine: Pooled ATLAS and FLAIR week 48 results. *HIV Medicine*. 2019. 20(Supplement 9):3.
5. Mantsios, A. R., Murray, M., Karver, T. S., Davis, W., Margolis, D., Kumar, P., Swindells, S., Bredeek, F., Deltoro, M. G., Garcia, R. R., Antela, A., Garris, C., Shaefer, M. S., Cenoz Gomis, S., Bernaldez, M. P. and Kerrigan, D. Women's perspectives on and experiences with long-acting injectable antiretroviral therapy in The United States and Spain: The potential role of gender in patient preferences. *Open Forum Infectious Diseases*. 2019. 6(Supplement 2):S866.
6. Rajoli, R. K. R., Back, D. J., Rannard, S., Meyers, C. F., Flexner, C., Owen, A. and Siccardi, M. In Silico Dose Prediction for Long-Acting Rilpivirine and Cabotegravir Administration to Children and Adolescents. *Clin Pharmacokinet*. 2018. 57(2):255-266.

Nieadekwatny cel badania/nieadekwatna interwencja

7. Khuong-Josses, M. A., Charpentier, C., Sayre, N., Buson, M. and Poupard, M. Will HIV-infected patients taking oral ARV switch to longacting injectable ART when It become available? *HIV Medicine*. 2019. 20(Supplement 9):258.

Nieadekwatne punkty końcowe

8. Ford S., Crauwels H., Han K., Rossenu S., Zhang F., Huang J.O., Margolis D.A., Sutton K., Hudson K.J., Williams P.E., Spreen W., Patel P. Cabotegravir and rilpivirine PK following long-acting HIV treatment discontinuation. *Topics in Antiviral Medicine*. Conference: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, CROI 2020. United States. 28 (1) (pp 164), 2020. Date of Publication: 2020.
9. Letendre, S. L., Mills, A., Hagins, D., Swindells, S., Felizarta, F., Devente, J., Bettacchi, C., Lou, Y., Ford, S., Sutton, K., Shaik, J. S., Crauwels, H., D'Amico, R. and Patel, P. Pharmacokinetics and antiviral activity of cabotegravir and rilpivirine in cerebrospinal fluid following long-acting injectable administration in HIV-infected adults. *J Antimicrob Chemother*. 2020. 75(3):648-655.
10. Patel, P., Ford, S. L., Crauwels, H., Han, K., Rossenu, S., Neyens, M., Griffith Pharm, D. S., Hudson, K. J., Margolis, D., Baker, M., Williams, P. and Spreen, W. Pharmacokinetics of cabotegravir (CAB) and rilpivirine (RPV) long-acting (LA) injectables in hiv-infected individuals through 48 weeks in the flair and atlas phase 3 studies. *Open Forum Infectious Diseases*. 2019. 6(Supplement 2):S865-S866.

Przegląd niesystematyczny, opracowanie wtórne, opracowanie pogładowe

11. Andersen, A. H. F. and Tolstrup, M. The potential of long-acting, tissue-targeted synthetic nanotherapy for delivery of antiviral therapy against HIV infection. *Viruses*. 2020. 12(4):412.
12. Corado, K. C., Caplan, M. R. and Daar, E. S. Two-drug regimens for treatment of naïve HIV-I infection and as maintenance therapy. *Drug Design, Development and Therapy*. 2018. 12 (3731-3740)
13. Corado, K. C., Caplan, M. R. and Daar, E. S. Two-drug regimens for treatment of naive HIV-I infection and as maintenance therapy. *Drug Design, Development and Therapy*. 2018. 12(3731-3740).
14. Currier, J. S. Monthly Injectable Antiretroviral Therapy - Version 1.0 of a New Treatment Approach. *N Engl J Med*. 2020. 382(12):1164-1165.
15. D'Amico, R. and Margolis, D. A. Long-acting injectable therapy: an emerging paradigm for the treatment of HIV infection. *Curr Opin HIV AIDS*. 2020. 15(1):13-18.

16. Ferretti, F. and Boffito, M. Rilpivirine long-acting for the prevention and treatment of HIV infection. *Curr Opin HIV AIDS*. 2018. 13(4):300-307.
17. Gulick, R. M. and Flexner, C. Long-acting HIV drugs for treatment and prevention. *Annual Review of Medicine*. 2019. 70(137-150).
18. Kovac, L. and Casar, Z. A literature review of the patent application publications on cabotegravir-an HIV integrase strand transfer inhibitor. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*. 2020. 30(3):195-208.
19. Margolis, D. A. and Boffito, M. Long-acting antiviral agents for HIV treatment. *Curr Opin HIV AIDS*. 2015. 10(4):246-52.
20. Markham, A. Cabotegravir Plus Rilpivirine: First Approval. *Drugs*. 2020. 80(9):915-922.
21. Markowitz, M. Introduction: Long-acting antiretrovirals for the treatment and prevention of HIV-1 infection: The future is now. *Current Opinion in HIV and AIDS*. 2020. 15(1):1-3.
22. Rial-Crestelo, D., Pinto-Martinez, A. and Pulido, F. Cabotegravir and rilpivirine for the treatment of HIV. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. 2020. 18(5):393-404.
23. Landovitz, R. J. Preexposure prophylaxis for hiv prevention: What we know and what we still need to know for implementation. *Topics in Antiviral Medicine*. 2015. 23(2):85-90.
24. Owen, A. and Rannard, S. Strengths, weaknesses, opportunities and challenges for long acting injectable therapies: Insights for applications in HIV therapy. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2016. 103(144-156).
25. Rana, A. I., Castillo-Mancilla, J. R., Tashima, K. T. and Landovitz, R. L. Advances in Long-Acting Agents for the Treatment of HIV Infection. *Drugs*. 2020. 80(6):535-545.
26. Rusconi, S., Marcotullio, S. and Cingolani, A. Long-acting agents for HIV infection: biological aspects, role in treatment and prevention, and patient's perspective. *The new microbiologica*. 2017. 40(2):75-79
27. Singh, K., Sarafianos, S. G. and Sonnerborg, A. Long-acting Anti-HIV drugs targeting HIV-1 reverse transcriptase and integrase. *Pharmaceuticals*. 2019. 12(2):62.
28. Taylor, B. S., Olender, S. A., Tieu, H. V. and Wilkin, T. J. CROI 2016: Advances in antiretroviral therapy. *Topics in Antiviral Medicine*. 2016. 24(1):59-81.
29. Taylor, B. S., Tieu, H. V., Jones, J. and Wilkin, T. J. CROI 2019: advances in antiretroviral therapy. *Top Antivir Med*. 2019. 27(1):50-68.
30. Tieu, H. V., Taylor, B. S., Jones, J. and Wilkin, T. J. CROI 2018: Advances in antiretroviral therapy. *Topics in Antiviral Medicine*. 2018. 26(1):40-53.
31. Whitfield, T., Torkington, A. and van Halsema, C. Profile of cabotegravir and its potential in the treatment and prevention of HIV-1 infection: evidence to date. *HIV AIDS (Auckl)*. 2016. 8(157-164).
32. Surve, D. H. and Jindal, A. B. Recent advances in long-acting nanoformulations for delivery of antiretroviral drugs. *J Control Release*. 2020. 324(379-404).
33. Fernandez C. et al., Evaluating cabotegravir/rilpivirine long-acting, injectable in the treatment of HIV infection: emerging data and therapeutic potential, *HIV AIDS (Auckl)*. 2019; 11: 179–192.
34. Rizzardini G., Overton ET., Orkin C., Swindells S., Arasteh K., Górgolas Hernández-Mora M. et al. Long-Acting Injectable Cabotegravir + Rilpivirine for HIV Maintenance Therapy: Week 48 Pooled Analysis of Phase 3 ATLAS and FLAIR Trials. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2020 Dec 1;85(4):498-506.
35. Clinical Review Report: Cabotegravir Tablets, Cabotegravir Extended-Release Injectable Suspension, and Rilpivirine Extended-Release Injectable Suspension (Vocabria, Cabenuva): (ViiV Healthcare ULC): Indication: HIV-1 infection [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2020 Sep. CADTH Common Drug Reviews.
36. CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation: Cabotegravir Tablets, Cabotegravir Extended-Release Injectable Suspension and Rilpivirine Extended-Release Injectable Suspension (Vocabria, Cabenuva — ViiV Healthcare ULC): Indication: HIV-1 infection [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2020 Sep 9. CADTH Common Drug Reviews.
37. Cadiñanos J, Montejano R, de Miguel Buckley R, Marcelo C, Arribas JR. Risks and benefits of reducing the number of drugs to treat HIV-1 infection. *Expert Opin Drug Saf*. 2021 Feb 9.

Nieadekwatny typ badania

38. Chilton, D., Mukela, A., Ali, A., Doctor, J. and Kulasegaram, R. Long-acting (LA), injectable ARVs.: Two case studies of compassionate access to LA cabotegravir and rilpivirine in young adults with perinatally acquired HIV-1 (PAHIV). *HIV Medicine*. 2019. 20(20)
39. Murray M, Kerrigan D, Hudson KJ, Walters N, Karver TS, Mantsios A, Galai N. Identifying appropriate candidates for long-acting antiretroviral therapy: findings from a survey of health care providers in the ATLAS-2M trial. *HIV Res Clin Pract*. 2020 Aug;21(4):105-113. doi: 10.1080/25787489.2020.1824718. Epub 2020 Oct 13.
40. Pintado C, Delaugerre C, Molina JM. Acute Hepatitis B Infection After a Switch to Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine. *Open Forum Infect Dis*. 2020 Sep 25;7(9):ofaa367. doi: 10.1093/ofid/ofaa367. eCollection 2020 Sep.

16. SPIS TABEL

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu (PICOS)	16
Tabela 2. Badania zidentyfikowane na stronie <i>www.clinicaltrials.gov</i>	20
Tabela 3. Badania zidentyfikowane na stronie <i>www.clinicaltrialsregister.eu</i>	23
Tabela 4. Tabelaryczne zestawienie metodyki, kryteriów selekcji oraz wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych.....	31
Tabela 5. Skuteczność kliniczna dla porównania CAB LA + RPV LA Q8W vs. CAB LA + RPV LA Q4W (ATLAS-2M).....	37
Tabela 6. Bezpieczeństwo dla porównania CAB LA+RPV LA Q8W vs. CAB LA+RPV LA Q4W (ATLAS-2M)	47
Tabela 7. Skuteczność kliniczna dla porównania CAB LA + RPV LA Q4W vs. cART (ATLAS, FLAIR)	57
Tabela 8. Dane dotyczące adherencji terapeutycznej przez 48 tygodni; CAB LA + RPV LA Q4W (ATLAS, FLAIR)	71
Tabela 9. Bezpieczeństwo dla porównania CAB LA RPV LA Q4W vs. cART (ATLAS, FLAIR)	73
Tabela 10. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ISRs) [FLAIR]	87
Tabela 11. Metodologia badań włączonych do analizy pośredniej (ocena heterogeniczności metodologicznej).....	89
Tabela 12. Charakterystyka wyjściowa populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego	92
Tabela 13. Charakterystyka interwencji w badaniach włączonych do porównania pośredniego	96
Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego; CAB LA+RPV LA Q8W vs. cART	99
Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności dla 48 tygodnia leczenia na podstawie porównania pośredniego przeprowadzonego przez autorów opracowania <i>Chounta 2020</i> ; CAB LA+RPV LA Q8W vs. cART [19, 20]	101
Tabela 16. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla 48 tygodnia leczenia na podstawie porównania pośredniego przeprowadzonego przez autorów opracowania <i>Chounta 2020</i> ; CAB LA+RPV LA Q8W vs. cART [19, 20]	103
Tabela 17. Skuteczność dla porównania CAB30+RPV vs. EFV + TDF/FTC lub ABC/3TC (LATTE), CAB LA+RPV LA Q4W vs. CAB LA+RPV LA Q8W vs. CAB + ABC/3TC oraz dla 256 tyg: CAB LA+RPV LA Q4W vs. CAB LA+RPV LA Q8W [pacjenci zrandomizowani] vs. CAB LA+RPV LA Q4W vs. CAB LA+RPV LA Q8W (pacjenci po przejściu z leczenia doustnego) (LATTE-2)	107
Tabela 18. Analiza skuteczności; CAB LA+RPV LA Q2M vs. DTG/RPV (POLAR)	121
Tabela 19. Ocena bezpieczeństwa; CAB LA+RPV LA Q2M vs. DTG/RPV (POLAR)	122
Tabela 20. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ISRs) [POLAR]	124
Tabela 21. Analiza skuteczności na podstawie badań FLAIR, ATLAS, ATLAS-2M (Talarico 2020)	125
Tabela 22. Obecność kluczowych czynników początkowych: mutacji związanych z wytworzeniem oporności na ryłpiwirynę, podtypu A6/A11 i BMI ≥ 30 kg/m ² w 48 tygodniu leczenia (Margolis 2020)	126
Tabela 23. Lista ważnych zagrożeń oraz brakujących informacji dotyczących produktu leczniczego Vocabria® stosowanego w skojarzeniu z ryłpiwiryną [8]	132
Tabela 24. Zidentyfikowane oraz potencjalne zagrożenia związane z przyjmowaniem leku Vocabria® stosowanego w skojarzeniu z ryłpiwiryną [8]	132
Tabela 25. Zdarzenia niepożądane raportowane podczas stosowania kabotegrawiru [6]	134
Tabela 26. Zdarzenia niepożądane raportowane podczas stosowania ryłpiwiryny [6]	135
Tabela 27. Bezpieczeństwo dla porównania CAB30+RPV vs. EFV + TDF/FTC lub ABC/3TC (LATTE), CAB LA+RPV LA Q4W vs. CAB LA+RPV LA Q8W vs. CAB + ABC/3TC oraz dla 256 tyg: CAB LA+RPV LA Q4W vs. CAB LA+RPV LA Q8W [pacjenci zrandomizowani] vs. CAB LA+RPV LA Q4W vs. CAB LA+RPV LA Q8W (pacjenci po przejściu z leczenia doustnego) (LATTE-2)	137
Tabela 28. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ISRs) [LATTE-2]	154
Tabela 29. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (via Pubmed)	163
Tabela 30. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Central Register of Controlled Trials (Ovid)	163

Tabela 31. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Cochrane Database of Systematic Reviews (Ovid)</i>	164
Tabela 32. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Embase (Ovid)</i>	164
Tabela 33. Strategia wyszukiwania w rejestrach badań klinicznych	165
34. Charakterystyka badania <i>ATLAS-2M (Overton 2021 [1], Overton 2020_abstrakt [5], Overton 2020_prezentacja [6], Chounta 2020_poster [7]</i> oraz dane z <i>clinicaltrials.gov</i> [2] i strony internetowej podmiotu odpowiedzialnego [3, 4]) pełna publikacja do piśmiennictwa	167
Tabela 35. Charakterystyka badania <i>ATLAS (Swindells 2020 [11], Murray 2019_ppt [8], Margolis 2019_abstrakt [9], Swindells 2019_abstrakt [10], Murray 2020 [16])</i>	175
Tabela 36. Charakterystyka badania <i>FLAIR (Orkin 2020 [14], Orkin 2019_ppt [12], Orkin 2019_abstrakt [13], Orkin 2020_poster [15], Murray 2020 [16])</i>	182
Tabela 37. Charakterystyka badania <i>LATTE (Margolis 2014_abstrakt [1], Margolis 2015_abstrakt [2], Margolis 2015 [3], Margolis 2015_poster [4], Margolis 2017_abstrakt [5], Margolis 2017_poster [6], Margolis 2019_abstrakt)</i>	189
Tabela 38. Charakterystyka badania <i>LATTE-2 (Margolis 2016_abstrakt [8], Kerrigan 2016_abstrakt [9], Margolis 2016_abstrakt2 [10], Margolis 2017 [11], Margolis 2018_poster [12], Kerrigan 2018 [13], Letendre 2018_poster [14], Murray 2019 [15], Thiagarajah 2016_abstrakt [16], Murray 2019 [17], Romaine 2019_abstrakt [18], Smith 2020_poster [19])</i>	193
Tabela 39. Charakterystyka badania <i>POLAR (Mills 2020_poster [20])</i>	197
Tabela 40. Charakterystyka opracowania <i>Talarico 2020 (Talarico 2020_poster [21])</i>	199
Tabela 41. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań <i>ATLAS, FLAIR, LATTE, LATTE-2, ATLAS-2M</i> zgodnie z „ <i>The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias</i> ”	215
Tabela 42. Ocena jakości przeglądów systematycznych badań RCT i nRCT w oparciu o skalę <i>AMSTAR 2</i> [8]	217
Tabela 43. Interpretacja oceny wiarygodności wyników przeglądu systematycznego w skali <i>AMSTAR 2</i>	220
Tabela 44. Ocena jakości przeglądu systematycznego w oparciu o skalę <i>AMSTAR 2 (Badowski 2020, Durham 2021)</i>	220

17. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA) dla ocenianej interwencji	166
Wykres 2. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia HIV-1 RNA ≥ 50 kopii/ml, populacja ITT (ATLAS, FLAIR)	201
Wykres 3. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia HIV-1 RNA ≥ 50 kopii/ml, populacja PP (ATLAS, FLAIR)	202
Wykres 4. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia HIV-1 RNA ≥ 50 kopii/ml, kobiety (ATLAS, FLAIR).....	203
Wykres 5. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia HIV-1 RNA ≥ 50 kopii/ml, mężczyźni (ATLAS, FLAIR).....	203
Wykres 6. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia HIV-1 RNA <50 kopii/ml, populacja ITT (ATLAS, FLAIR)	204
Wykres 7. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia HIV-1 RNA <50 kopii/ml, populacja PP (ATLAS, FLAIR)	204
Wykres 8. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia potwierdzonego niepowodzenia wirusologicznego (ATLAS, FLAIR) .	205
Wykres 9. Metaanaliza ilorazu szans braku danych wirusologicznych (ATLAS, FLAIR)	205
Wykres 10. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem (ATLAS, FLAIR)	206
Wykres 11. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia (ATLAS, FLAIR)	206
Wykres 12. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych w stopniu nasilenia ≥ 3 (ATLAS, FLAIR)	207
Wykres 13. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych w stopniu nasilenia ≥ 3 , z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia (ATLAS, FLAIR)	207
Wykres 14. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia (ATLAS, FLAIR)	208
Wykres 15. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem (ATLAS, FLAIR)	208
Wykres 16. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia zapalenia nosogardzieli (ATLAS, FLAIR).....	209
Wykres 17. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia infekcji górnych dróg oddechowych (ATLAS, FLAIR)	209
Wykres 18. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia bólu głowy (ATLAS, FLAIR)	210
Wykres 19. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia biegunki (ATLAS, FLAIR).....	210
Wykres 20. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia bólu pleców (ATLAS, FLAIR)	211
Wykres 21. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia gorączki (ATLAS, FLAIR)	211
Wykres 22. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem związanych z leczeniem (ATLAS, FLAIR)	212
Wykres 23. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem związanych z leczeniem, z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia (ATLAS, FLAIR).....	212
Wykres 24. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych w stopniu nasilenia ≥ 3 związanych z leczeniem (ATLAS, FLAIR)	213
Wykres 25. Metaanaliza ilorazu szans utraty pacjentów z badania ogółem (ATLAS, FLAIR).....	213
Wykres 26. Metaanaliza ilorazu szans utraty pacjentów z badania z powodu AEs (ATLAS, FLAIR).....	214
Wykres 27. Metaanaliza ilorazu szans utraty pacjentów z badania z powodu braku skuteczności leczenia (ATLAS, FLAIR)	214