

**Dossier zur Nutzenbewertung  
gemäß § 35a SGB V**

*Rilpivirin (EDURANT®)*

Janssen-Cilag GmbH

**Modul 4 A**

*Infektion mit HIV-1 bei antiretroviral nicht vorbehandelten  
Kindern und Jugendlichen von  $\geq 12$  bis  $< 18$  Jahren*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>8</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>9</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>11</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	12
4.2 Methodik.....	16
4.2.1 Fragestellung.....	16
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	17
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	18
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	19
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	19
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	20
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	21
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	21
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	23
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	23
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	24
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	27
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	28
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	28
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	30
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	32
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	32
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	32
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	32
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	33
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	36
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	36
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	37
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	37
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	40
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	41
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	41
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	44
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	45
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	45
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	45

4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	45
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	45
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	46
4.3.2.1.4	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT.....	46
4.3.2.1.5	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT.....	49
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	49
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	49
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	50
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	50
4.3.2.2.4	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	50
4.3.2.2.5	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	51
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	52
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	52
4.3.2.3.2	Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	52
4.3.2.3.3	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	53
4.3.2.3.4	Studien aus der Suche in Studienregistern .....	56
4.3.2.3.5	Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	56
4.3.2.3.6	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	58
4.3.2.3.6.1	Verzerrungspotenzial auf Studienebene .....	62
4.3.2.3.7	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	63
4.3.2.3.8	Virologische Effektivität– weitere Untersuchungen.....	63
4.3.2.3.1	Immunologische Veränderung – weitere Untersuchungen .....	68
4.3.2.3.1.1	Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen.....	69
4.3.2.3.1.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	73
4.3.2.3.1.3	Virologische Effektivität .....	73
4.3.2.3.1.4	Immunologische Veränderung .....	75
4.3.2.3.1.5	Unerwünschte Ereignisse .....	77
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	84
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	86
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	86
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	87
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	90
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	90
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	90
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	90
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	92
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	92
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	93
4.7	Referenzliste.....	93
	<b>Anhang 4-A Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche.....</b>	<b>96</b>
	<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....</b>	<b>100</b>

**Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente  
mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)..... 102**

**Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in  
Studienregistern)..... 103**

**Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ..... 104**

**Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ..... 113**

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Rilpivirin im erweiterten Anwendungsgebiet Kinder und Jugendliche von $\geq 12$ bis $< 18$ Jahren .....	18
Tabelle 4-2: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	33
Tabelle 4-3: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	33
Tabelle 4-4: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	36
Tabelle 4-5: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	37
Tabelle 4-6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	39
Tabelle 4-7: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	40
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	40
Tabelle 4-9: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	41
Tabelle 4-10: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	41
Tabelle 4-11: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	43
Tabelle 4-12: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	43
Tabelle 4-13: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	43
Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	46
Tabelle 4-15: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	47
Tabelle 4-16: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	47
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	48
Tabelle 4-18: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	48
Tabelle 4-19: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	50
Tabelle 4-20: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	50

Tabelle 4-21: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	51
Tabelle 4-22: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	53
Tabelle 4-23: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	53
Tabelle 4-24: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	56
Tabelle 4-25: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
Tabelle 4-26: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
Tabelle 4-27: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	59
Tabelle 4-28: Charakterisierung der Intervention – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	59
Tabelle 4-29: Charakteristika der Studienpopulation – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT).....	60
Tabelle 4-30: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	62
Tabelle 4-31: Matrix der Endpunkte der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	63
Tabelle 4-32: Operationalisierung von „Virologische Effektivität“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	64
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials von „Virologische Effektivität“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	65
Tabelle 4-34: Ergebnisse für „Virologische Effektivität“ zu Woche 24 und Woche 48 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT) .....	66
Tabelle 4-35: Operationalisierung von „Immunologische Veränderung“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	68
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials von „Immunologische Veränderung“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	68
Tabelle 4-37: Ergebnisse für „Immunologische Veränderung“ zu Woche 48 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	69
Tabelle 4-38: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	70
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials von „Unerwünschte Ereignisse“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	71
Tabelle 4-40: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ („Gesamtrate unerwünschter Ereignisse“, „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ und „Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse“) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT).....	71

Tabelle 4-41: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT) .....	72
Tabelle 4-42: Subgruppenanalysen für „Virologische Effektivität“ stratifiziert nach Baseline-Viruslast ( $\leq 100.000$ und $> 100.000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) und Backbone Therapie zu Woche 48 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT) .....	74
Tabelle 4-43: Subgruppenanalysen für „Virologische Effektivität“ stratifiziert nach Baseline-Viruslast ( $\leq 100.000$ und $> 100.000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml), Backbone Therapie und Geschlecht zu Woche 48 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT) .....	75
Tabelle 4-44: Subgruppenanalysen für „Immunologische Veränderung“ gemessen in CD4 Zellen/ $\mu$ L stratifiziert nach Baseline-Viruslast ( $\leq 100.000$ und $> 100.000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) und Backbone Therapie zu Woche 48 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT) .....	76
Tabelle 4-45: Subgruppenanalysen für „Immunologische Veränderung“ gemessen in CD4 Zellen/ $\mu$ L stratifiziert nach Baseline-Viruslast ( $\leq 100.000$ und $> 100.000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml), Backbone Therapie und Geschlecht zu Woche 48 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT) .....	77
Tabelle 4-46: Subgruppenanalysen für „Gesamtrate unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach Baseline-Viruslast ( $\leq 100.000$ und $> 100.000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml), und Backbone Therapie zu Woche 48 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT) .....	78
Tabelle 4-47: Subgruppenanalysen für „Gesamtrate unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach Baseline-Viruslast ( $\leq 100.000$ und $> 100.000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml), Backbone Therapie und Geschlecht zu Woche 48 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT) .....	78
Tabelle 4-48: Subgruppenanalysen für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach Baseline-Viruslast ( $\leq 100.000$ und $> 100.000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml), und Backbone Therapie zu Woche 48 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT) .....	79
Tabelle 4-49: Subgruppenanalysen für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach Baseline-Viruslast ( $\leq 100.000$ und $> 100.000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml), Backbone Therapie und Geschlecht zu Woche 48 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT) .....	79
Tabelle 4-50: Subgruppenanalysen für „Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse“ stratifiziert nach Baseline-Viruslast ( $\leq 100.000$ und $> 100.000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml), und Backbone-Therapie zu Woche 48 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT) .....	80
Tabelle 4-51: Subgruppenanalysen für „Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse“ stratifiziert nach Baseline-Viruslast ( $\leq 100.000$ und $> 100.000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml), Backbone Therapie und Geschlecht zu Woche 48 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT) .....	81
Tabelle 4-52: Subgruppenanalysen für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Endpunkt basierend auf SOC)“ stratifiziert nach Baseline-Viruslast ( $\leq 100.000$	

und > 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml), und Backbone Therapie zu Woche 48 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT) .....	81
Tabelle 4-53: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	90
Tabelle 4-54 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TMC278-C213 .....	104
Tabelle 4-55 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TMC278-C213 .....	114



**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	35
Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> .....	44
Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	55
Abbildung 4: Virologisches Ansprechen definiert als Viruslast < 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml über die Studienzeit.....	67

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
3TC	Lamivudin
ABC	Abacavir
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon (Corticotropin)
AESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest)
AIDS	Erworbenes Immundefektsyndrom (Acquired immunodeficiency syndrome)
ART	Antiretrovirale Therapie
ARV	Antiretroviral
AZT	Zidovudin
BMI	Body Mass Index
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EMA	European Medicine Agency
FDA	Food and Drug Administration
FTC	Emtricitabin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Gute Klinische Praxis (Good Clinical Practice)
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
LDL	Lipoprotein niedriger Dichte (Low Density Lipoprotein)
MTC	Mixed Treatment Comparison
N(t)RTI	Nukleosidaler/Nukleotidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NNRTI	Nicht-Nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
PI	Protease-Inhibitor
PENTA	Paediatric European Network for Treatment of AIDS
pU	Pharmazeutischer Unternehmer

q.d.	quaque die (täglich)
RCT	Randomized Controlled Trial
SD	Standardabweichung (Standard deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
TDF	Tenofovir
TLOVR	Zeit bis zum Verlust des virologischen Ansprechens
TMC278	Bezeichnung für Rilpivirin in klinischen Studien
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
WHO	World Health Organization

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

#### 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

*Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.*

##### **Fragestellung**

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Rilpivirin zur Behandlung von Infektionen mit humanem Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei antiretroviral nicht vorbehandelten Kindern und Jugendlichen von  $\geq 12$  bis  $< 18$  Jahren mit einer Viruslast von  $\leq 100.000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml im Vergleich zu Efavirenz im Rahmen einer HIV-Therapie jeweils in Kombination mit den zwei Nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) Abacavir und Lamivudin.

Bei dem im vorliegenden Dossier zu bewertenden Anwendungsgebiet handelt es sich um eine Erweiterung des ursprünglichen Anwendungsgebietes bezüglich des Alters der Zielpopulation (Absenkung der Altersgrenze von  $\geq 18$  Jahren auf  $\geq 12$  Jahren). Eine Gegenüberstellung der beiden Anwendungsgebiete findet in der aktuell gültigen Fachinformation nicht statt. Der Zusatznutzen von Rilpivirin bei antiretroviral nicht vorbehandelten Erwachsenen mit einer Viruslast von  $\leq 100.000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml wurde bereits im Beschluss vom 05.07.2012 bewertet und ist nicht Gegenstand dieses Nutzendossiers.

##### **Datenquellen**

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt sind dem pharmazeutischen Unternehmer keine randomisierten kontrollierten Studien (RCT) bekannt, bei denen Rilpivirin als Intervention in dem hier dargestellten erweiterten Anwendungsgebiet eingesetzt wurde. Deswegen werden zur Nutzenbewertung auch Studien eines geringeren Evidenzlevels in Betracht gezogen, sofern sie Ergebnisse für patientenrelevante Endpunkte zeigen.

Zur Bewertung der Fragestellung wurde die einarmige, unverblindete Zulassungsstudie TMC278-C213 herangezogen.

##### **Ein-/Ausschlusskriterien für Studien**

Es wurde eine bibliographische Recherche und eine Recherche in Studienregistern durchgeführt. Diese dienten dazu, relevante Studien zu identifizieren, die zum Nachweis des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Rilpivirin zur Behandlung von Infektionen mit HIV-1 bei antiretroviral nicht vorbehandelten Kindern und Jugendlichen von  $\geq 12$  bis  $< 18$  Jahren geeignet sind. Folgende Kriterien wurden dabei angewandt:

**Studienpopulation:** Die einzuschließende Patientenpopulation entspricht der Population der Erweiterung der Zulassungsindikation für Rilpivirin. Dabei handelt es sich um Kinder und Jugendliche im Alter von  $\geq 12$  bis  $< 18$  Jahren, die eine diagnostizierte Infektion mit HIV-1 mit einer Viruslast von  $\leq 100.000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml aufweisen und bisher keine Vorbehandlung erhalten haben.

**Intervention:** Die zu bewertende Intervention ist Rilpivirin in der zugelassenen Dosierung (25 mg täglich) in Kombination mit zwei NRTI (Backbone Therapie), die in Deutschland

einen Zulassungsstatus in dem zu bewertenden erweiterten Anwendungsgebiet aufweisen. Aufgrund der wenigen Studien, die bei Kindern und Jugendlichen im Alter von  $\geq 12$  bis  $< 18$  Jahren zu erwarten sind, werden keine weiteren Einschränkungen vorgenommen.

**Vergleichstherapie:** Da dem pU zum gegenwärtigen Zeitpunkt nur wenige Studien bekannt sind, die Rilpivirin im erweiterten Anwendungsgebiet untersuchen, werden bezüglich der Vergleichstherapie keine Einschränkungen vorgenommen, um jede mögliche Evidenz für das zu bewertende Arzneimittel aufdecken zu können.

**Studiendesign:** Hinsichtlich des Studiendesigns werden ebenfalls keine Einschränkungen vorgenommen, um jede mögliche Evidenz für das zu bewertende Arzneimittel aufdecken zu können.

**Studiendauer:** Die Studiendauer sollte mindestens 24 Wochen betragen.

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

Es liegt eine zu bewertende Studie vor. Diese ist aufgrund des einarmigen Studiendesigns mit niedriger Aussagekraft zu bewerten. Dennoch wurden die vorgegebenen Bewertungskriterien zur Beurteilung des Verzerrungspotentials von randomisierten klinischen Studien (Consolidated Statement of Reporting Trials, kurz: CONSORT) berücksichtigt und dokumentiert, um die Berichterstattung zu den Ergebnissen der Studie so vollständig wie möglich auszuführen. Zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Studie wurden sowohl allgemeine (endpunktübergreifende) als auch endpunktspezifische Aspekte berücksichtigt. Bei Verzerrungen auf Endpunktebene wurde jeder Endpunkt getrennt betrachtet.

### **Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

Die Studie TMC278-C213, die Rilpivirin bei Kindern und Jugendlichen von  $\geq 12$  bis  $< 18$  Jahren mit einer unbehandelten HIV-1 Infektion mit einer Viruslast  $\leq 100.000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml hinsichtlich Pharmakokinetik, Sicherheit und Wirksamkeit untersucht, hat ein einarmiges, unverblindetes Studiendesign. Ein Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie Efavirenz in Kombination mit zwei NRTI Abacavir/Lamivudin fand in dieser Studie nicht statt. Gemäß der Vorgaben der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) (2. Abschnitt, 2. Titel, § 7 Absatz 3) ist die Studie der Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) zuzuordnen. Damit sind auch die Ergebnisse dieser Studie mit einer geringen Aussagekraft zu interpretieren.

Ungeachtet der geringen Evidenzstufe dieser Studie wurde die Indikation für Rilpivirin von ausschließlich Erwachsenen ( $\geq 18$  Jahren) zusätzlich auf Kinder und Jugendliche von  $\geq 12$  bis  $< 18$  Jahren aufgrund der Ergebnisse dieser Studie von der European Medicines Agency (EMA) erweitert. Unter diesem Aspekt wurde die Studie TMC278-C213 trotz ihres geringen Evidenzgrads im vorliegenden Dossier dargestellt. Für die Endpunkte Morbidität und unerwünschte Ereignisse können folgende Ergebnisse dargestellt werden:

<b>Studie TMC278-C213</b>		
<b>Endpunkt</b>	<b>Parameter</b>	<b>Ergebnis Woche 48 (ITT) n (%)</b>
<b>Morbidität (N=36)</b>		
Virologische Effektivität - virologisches Ansprechen (Viruslast < 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml)	Anzahl und Anteil Patienten	26 (72,2 %)
Mediane Dauer bis zum Erreichen des virologischen Ansprechens (Viruslast < 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml)	Wochen	11,4
Virologische Effektivität - virologisches Versagen (Viruslast ≥ 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml)	Anzahl und Anteil Patienten	10 (27,8%)*
Immunologischen Veränderung Veränderung der Anzahl der CD4 Zellen in Woche 48 gegenüber Baseline	Differenz MW Anzahl	+ 201,2
<b>Unerwünschte Ereignisse (N=36)</b>		
Unerwünschte Ereignisse gesamt	Anzahl und Anteil Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	35 (97,2 %)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse/ Gestorben aufgrund unerwünschter Ereignisse	Anzahl und Anteil Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis / Anzahl und Anteil Patienten	6 (16,7 %)/ 0 (0 %)
Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	Anzahl und Anteil Patienten	1 (2,8 %)
Häufigste unerwünschte Ereignisse	Systemorganklasse	Infektionen und parasitäre Erkrankungen: 29 (80,6 %) Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: 15 (41,7 %) Auffällige Ergebnisse von Blutuntersuchungen: 14 (38,9 %) Erkrankungen des Nervensystems: 13 (36,1 %)
* Inklusive n=2 mit NC=F (non-completed = failure; Studienabbruch aufgrund unerwünschtem Ereignis; n=1, Studienabbruch aufgrund anderem Grund: n=1)		

### **Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

Ein Zusatznutzen von Rilpivirin zur Behandlung von Infektionen mit humanem Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei antiretroviral nicht vorbehandelten Kindern und Jugendlichen von  $\geq 12$  bis  $< 18$  Jahren mit einer Viruslast von  $\leq 100.000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml im Vergleich zu Efavirenz im Rahmen einer HIV-Therapie, jeweils in Kombination mit den zwei NRTI Abacavir und Lamivudin kann aufgrund fehlender Daten nicht quantifiziert werden.

Eine Berücksichtigung dieser Ergebnisse ist aber trotz des geringen Evidenzlevels gemäß den Angaben der Richtlinie der EMA zur klinischen Entwicklung von Arzneimitteln zur Behandlung der HIV-1 Infektion bei Kindern und Jugendlichen aus folgenden Gründen angebracht:

Wie die EMA konstatiert, ist ein Nachweis der antiviralen Effektivität speziell bei Kindern nicht notwendigerweise erforderlich um die Wirksamkeit feststellen zu können. Es wird angenommen, dass die Relation von Pharmakokinetik und Pharmakodynamik eines antiviralen Arzneimittels annähernd ähnlich für jedes Alter eines HIV Patienten einzuschätzen ist. Demzufolge werden auch Studiendaten, die in einer erwachsenen Population erhoben wurden, zur Bewertung des klinischen Nutzens in Populationen von Kindern und Jugendlichen berücksichtigt.

In der Richtlinie der EMA sowie in Leitlinien zur Behandlung der HIV-1 Infektion bei Kindern und Jugendlichen (bspw. die europäische PENTA Leitlinie, Leitlinie der deutschen AIDS Gesellschaft, Leitlinie des National Institutes of Health) können Therapieempfehlungen nur mit niedrigem Evidenzgrad ausgesprochen werden. Der Grund dafür ist die geringe Anzahl an unbehandelten Kindern und Jugendlichen mit diagnostizierter HIV-1 Infektion, die nicht ausreichend ist, um valide Daten für Leitlinienempfehlungen mit hohem Evidenzgrad zu generieren.

Die EMA Richtlinien zur klinischen Entwicklung von Arzneimitteln zur Behandlung der HIV-1 Infektion bei Kindern und Jugendlichen empfehlen eine Berücksichtigung von Studien bei Erwachsenen bezüglich der Wirksamkeit, Sicherheit und des medizinischen Zusatznutzens. Daher kann der Zusatznutzen für Rilpivirin in dem erweiterten Anwendungsgebiet für Kinder und Jugendliche von  $\geq 12$  bis  $< 18$  Jahren dem Zusatznutzen für Rilpivirin für erwachsene Patienten gleichgestellt werden.

Gemäß dem G-BA Beschluss vom 05.07.2012 wurde für Rilpivirin in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln für die Behandlung von HIV-1 Infektionen bei antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast von  $\leq 100.000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml ein geringer Zusatznutzen gegenüber der Vergleichstherapie Efavirenz in Kombination mit zwei NRTI (Tenofovir plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin) bestätigt.



## 4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

### 4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

*Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Ziel der Untersuchung ist der Nachweis des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Rilpivirin zur Behandlung von Infektionen mit humanem Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei antiretroviral nicht vorbehandelten Kindern und Jugendlichen von  $\geq 12$  bis  $< 18$  Jahren mit einer Viruslast von  $\leq 100.000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml im Vergleich zu Efavirenz im Rahmen einer HIV-Therapie jeweils in Kombination mit den zwei NRTI Abacavir und Lamivudin.

Bei dem im vorliegenden Dossier zu bewertenden Anwendungsgebiet handelt es sich um eine Erweiterung des ursprünglichen Anwendungsgebietes bezüglich des Alters der Zielpopulation (von  $\geq 18$  Jahren auf  $\geq 12$  Jahren). Eine Gegenüberstellung zwischen beiden Anwendungsgebieten findet in der aktuell gültigen Fachinformation nicht statt (1). Der Zusatznutzen von Rilpivirin bei antiretroviral nicht vorbehandelten Erwachsenen mit einer Viruslast von  $\leq 100.000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml wurde bereits im Beschluss vom 05.07.2012 bewertet (2) und ist nicht Gegenstand dieses Nutzendossiers.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt sind dem pharmazeutischen Unternehmer nach Recherche (s. Abschnitt 4.3.2.2) keine RCT bekannt, bei denen Rilpivirin als Intervention in dem hier dargestellten erweiterten Anwendungsgebiet und dieser Patientengruppe eingesetzt wurde.

Deswegen werden zur Nutzenbewertung auch Studien eines geringeren Evidenzlevels in Betracht gezogen, sofern sie Ergebnisse für patientenrelevante Endpunkte zeigen.

#### **4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung**

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

*Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.*

#### **Studienpopulation**

Die einzuschließende Patientenpopulation entspricht der Population der Erweiterung der Zulassungsindikation für Rilpivirin. Dabei handelt es sich um Kinder und Jugendliche im Alter von  $\geq 12$  bis  $< 18$  Jahren, die eine diagnostizierte Infektionen mit HIV-1 mit einer Viruslast von  $\leq 100.000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml aufweisen und die bisher keine Vorbehandlung erhalten haben.

#### **Intervention**

Die zu bewertende Intervention ist Rilpivirin in der zugelassenen Dosierung (25 mg täglich) in Kombination mit zwei NRTI (Backbone Therapie), die in Deutschland einen Zulassungsstatus im zu bewertenden erweiterten Anwendungsgebiet aufweisen. Aufgrund der geringen Anzahl an Studien, die in diesem Anwendungsgebiet erwartet werden, werden keine weiteren Einschränkungen vorgenommen.

#### **Vergleichstherapie**

Da zum gegenwärtigen Zeitpunkt dem pharmazeutischen Unternehmer nur wenige Studien bekannt sind, die Rilpivirin im erweiterten Anwendungsgebiet untersuchen, werden bezüglich der Vergleichstherapie keine Einschränkungen vorgenommen, um jede mögliche Evidenz für das zu bewertende Arzneimittel aufdecken zu können.

## Studiendesign

Bezüglich des Studiendesigns werden ebenfalls keine weiteren Einschränkungen vorgenommen, um jede mögliche Evidenz für das zu bewertende Arzneimittel aufdecken zu können.

## Studiendauer

Die Studiendauer soll mindestens 24 Wochen betragen. Obwohl in einer Leitlinie der European Medicine Agency (EMA) zur klinischen Entwicklung von Arzneimitteln zur Behandlung der HIV Infektion, erst Studien ab einer Dauer von mindestens 48 Wochen im vorliegenden Indikationsgebiet als ausreichend angesehen werden, um eine Wirksamkeit von HIV Arzneimitteln (insbesondere Abfall der Viruslast unter die Nachweisgrenze von 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml) zu überprüfen, ist in einer neueren überarbeiteten Version dieser Leitlinie angegeben, dass für Studien in einer Kinder-Population eine 24-wöchige Untersuchungsdauer ausreichend ist (3, 4).

Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Rilpivirin im erweiterten Anwendungsgebiet Kinder und Jugendliche von  $\geq 12$  bis  $< 18$  Jahren

Kürzel	Kategorie	Prädefinierte Kriterien (Einschlusskriterien sofern nicht anders vermerkt)
E1	Patientenpopulation	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kinder und Jugendliche im Alter von <math>\geq 12</math> bis <math>&lt; 18</math> Jahren</li> <li>• Diagnostizierte Infektionen mit HIV-1 mit einer Viruslast von <math>\leq 100.000</math> HIV-1-RNA-Kopien/ml</li> <li>• Keine bisherige Vorbehandlung</li> </ul>
E2	Intervention	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rilpivirin in der zugelassenen Dosierung (25 mg täglich)</li> </ul>
E3	Endpunkte	Mindestens <b>einer</b> der patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität: Virologisches Ansprechen (Absenkung der Viruslast unter die Nachweisgrenze); Virologisches Versagen</li> <li>• Veränderung der CD4 Zellzahl</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)</li> </ul>
E4	Studientyp	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine Einschränkung</li> </ul>
E5	Vergleichsintervention	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine Einschränkung</li> </ul>
E6	Studiendauer	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mindestens 24 Wochen</li> </ul>

### 4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen

Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

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

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

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle*

*Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Die bibliografische Literaturrecherche wurde am 12.11.2015 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und der Cochrane Library systematisch durchgeführt. Für alle Datenbanken wurde die Suchoberfläche des Deutschen Instituts für medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), abrufbar unter <https://www.dimdi.de/static/de/db/index.htm>, verwendet. In Anhang 4-A ist die jeweilige Suchstrategie mit den verwendeten Schlagwörtern, eingeteilt nach Intervention und Indikation, dargestellt.

Die Suchstrategie beinhaltet keine Limitation des Studiendesigns, da aufgrund der zu erwartenden geringen Literaturstellen auf eine Optimierung von Sensitivität und Spezifität verzichtet werden kann. Dies gilt ebenso für die Kriterien Publikationszeitraum und Sprache.

#### **4.2.3.3 Suche in Studienregistern**

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

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmen ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in 0 zu dokumentieren.

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

Die Recherche in den Studienregistern erfolgte am 12.11.2015 in den medizinischen Studienregistern:

- [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (<http://www.clinicaltrials.gov>)
- Europäisches Register klinischer Studien (EU-CTR, <http://www.clinicaltrialsregister.eu>)
- Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>)
- International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>).

Die Suchstrategie wurde auf die jeweiligen Anforderungen der Suchoberflächen angepasst. Sie ist im Anhang 4-B inklusive der Rechercheergebnisse tabellarisch angeführt.

#### **4.2.3.4 Selektion relevanter Studien**

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

Die Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in Abschnitt 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Recherchen wurde von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt. Dabei wurden anhand der in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien systematisch alle identifizierten Studien hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet.

#### **4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise**

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

##### A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)

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

#### B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Studien wurden sowohl allgemeine (endpunktübergreifende) als auch endpunktspezifische Aspekte untersucht. Bei Verzerrungen auf Endpunktebene wurde jeder Endpunkt getrennt betrachtet. Entsprechend den oben angeführten Vorgaben wurden folgende Punkte bei der Bewertung berücksichtigt:

Die zu bewertende Studie ist allein aufgrund des einarmigen Studiendesigns als Studie mit niedriger Aussagekraft zu bewerten. Dennoch wurden die vorgegebenen Bewertungskriterien zur Beurteilung des Verzerrungspotentials berücksichtigt und dokumentiert, um die Berichterstattung zu den Ergebnissen der Studie so vollständig wie möglich auszuführen. Ebenso wurden die vorgegebenen Kriterien zur Beurteilung der Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene gemäß den Vorgaben bewertet.

Die Bewertung der Aussagekraft der Studie erfolgte auf der Basis der für die Studie vorhandenen Datenquellen (Studienberichte und der post-hoc-Analysen für Subgruppen).

## 4.2.5 Informationssynthese und -analyse

### 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)<sup>1</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>2</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>3</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die im vorliegenden Dossier zur Bewertung vorliegende Studie hat ein einarmiges, unverblindetes Studiendesign und wird deshalb gemäß den Vorgaben unter dem Punkt „4.3.2.3 Weitere Untersuchungen“ dargestellt. Zur Darstellung des Studiendesigns wäre daher das CONSORT-Statement nicht passend, da sich dieses auf Berichte randomisierter Studien im Parallelgruppen-Design bezieht. Allerdings können mit den in Tabelle 4-54 in Anhang 4-E zu erfassenden Items 2b bis 14 die Studienziele, die Methodik und die Ergebnisdarstellung gemäß den Angaben aus dem Studienbericht ebenso exakt wie mittels des TREND Statement und exakter als mit den STROBE Statements wiedergegeben werden.

---

<sup>1</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

<sup>2</sup> Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

<sup>3</sup> Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.



Aus diesem Grund wird das Studiendesign in Anhang 4-E mittels der angegebenen Items des CONSORT-Statements wiedergegeben und der Patientenfluss in einem Flow-Chart dargestellt.

#### 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

*Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.*

Die Populationen für Arzneimittel-Studien zu HIV-1 werden generell hinsichtlich ihrer demographischen Zusammensetzung und ihrer Krankheitsschwere charakterisiert. Zu den demographischen Charakteristika werden u. a. das Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, Body Mass Index (BMI) und die ethnische Zugehörigkeit der Patienten gezählt. Zu den krankheitsbeschreibenden Faktoren gehören die Dauer der HIV-1 Infektion, Anzahl der Viruskopien im Blutplasma, CD4 Zellzahlen und CDC-Klassifikation.

Für die Nutzenbewertung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte berücksichtigt:

- Verringerung der Viruslast unter eine definierte Nachweisgrenze
- Virologische Effektivität (Ansprechen und Versagen)
- Immunologische Veränderung
- Unerwünschte Ereignisse
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Todesfälle
- Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
  - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
  - Erkrankungen des Immunsystems
  - Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
  - Psychiatrische Erkrankungen
  - Erkrankungen des Nervensystems
  - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
  - Leber- und Gallenerkrankungen
  - Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
  - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Die Patientenrelevanz und Validität der im Rahmen der Nutzenbewertung betrachteten Endpunkte wird im Folgenden begründet.

Die Entwicklung effektiver antiretroviraler Therapien (ART) geht zunehmend mit großen Therapieerfolgen einher. Daher erscheinen auch die vormalig in klinischen Studien genutzten patientenrelevanten Endpunkte „AIDS“ und „Opportunistische Infektionen“ für Morbidität und Mortalität keine guten Anhaltspunkte zur Bestimmung der Wirksamkeit zu sein. Moderne antiretrovirale Medikamente verlangsamen das Fortschreiten einer HIV-Infektion zur AIDS-Erkrankung in einem Ausmaß, das die Erhebung dieser Parameter in klinischen Studien durch die dadurch notwendige lange Nachbeobachtungsdauer praktisch ausschließt (5, 6). In der ART bilden die Anzahl der CD4 Zellen im peripheren Blut und vor allem die Viruslast, d.h. der direkte quantitative Nachweis des viralen Genoms im peripheren Blut, die klinische Wirksamkeit eines antiretroviralen Medikaments mit einem hohen Vorhersagewert ab. Eine Senkung der Viruslast (im Idealfall bis unter die Nachweisgrenze) führt unabhängig von der jeweils gewählten Initialtherapie zu einem Anstieg der CD4-Zellzahl, der sich über Jahre hinweg (ggf. bis in den Normbereich) fortsetzen kann. So zeigen die Daten verschiedener Kohorten-Studien, dass dank der ART die zusätzliche erwartete Lebenserwartung eines HIV-Patienten bis zu 49 Jahre beträgt (7, 8), sodass heute die totale Lebenserwartung eines HIV-Patienten bei 69 bis 71,5 Jahren liegt (7, 9).

Der direkte Zusammenhang einer Verringerung der Viruslast, gemessen als HIV-1-RNA im Blutplasma, mit verbesserten klinischen Ergebnissen (verzögerter Eintritt von AIDS und/oder Tod) wurde in einer Meta-Analyse von insgesamt 18 RCT und bei über 5.000 Patienten nachgewiesen (10). Dabei wurde gezeigt, dass eine Verringerung der Viruslast mit einem geringeren Risiko einer Krankheitsprogression zusammenhängt. Außerdem wurde gezeigt, dass weniger klinische Ereignisse (AIDS definierende Ereignisse oder Tod) eintraten, je

geringer die Viruslast der Patienten war (siehe Abschnitt 4.5.4 für eine detailliertere Beschreibung). Demnach kann die Viruslast zur Bewertung des Ansprechens auf eine ART (11) sowie zur Prognose der Krankheitsprogression (12, 13) herangezogen werden. Der Endpunkt „Viruslast“ ist somit direkt patientenrelevant im Sinne der damit verbundenen Morbidität und Transmissionsrisiken und kann außerdem als valider Endpunkt für weitere patientenrelevante Endpunkte (Morbidität: AIDS definierende Ereignisse, und Mortalität) herangezogen werden. Entsprechend fordern deutsche und internationale Leitlinien und Zulassungsbehörden die Verwendung dieses Parameters als Endpunkt in klinischen Studien zur Wirksamkeit und Verträglichkeit antiretroviraler Therapien (3, 4, 14-16).

Im vorliegenden Dossier wurde der Nachweis der HIV-Viruskopien im Blut zur Operationalisierung der Endpunkte „Viruslast“ und „Virologisches Versagen“ zur Beschreibung der virologischen Wirksamkeit und virologischen Resistenzfestigkeit verwendet.

Neben Wirksamkeitsparametern wurden auch ausgewählte Kategorien im Rahmen von unerwünschten Ereignissen als Endpunkte in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Relevante Kategorien waren „Unerwünschte Ereignisse“, „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Todesfälle“, sowie „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“.

Darüber hinaus wurden unerwünschte Ereignisse, die sowohl aufgrund der Grunderkrankung als auch für Arzneimittel der Produktklasse relevant sind, im Rahmen der Nutzenbewertung betrachtet. Diese unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (Adverse Events of Special Interest) umfassen alle Ereignisse, die als häufige Nebenwirkungen unter der Behandlung von Rilpivirin beobachtet wurden (17):

Als sehr häufige Nebenwirkungen treten auf:

- Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (erhöhtes Gesamt- und LDL-Cholesterin)
- Psychiatrische Erkrankungen (Schlaflosigkeit)
- Erkrankungen des Nervensystems (Kopfschmerzen, Schwindel)
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Übelkeit, erhöhte Pankreasamylase)
- Leber- und Gallenerkrankungen (erhöhte Transaminasen)

Weitere häufige Nebenwirkungen und gelegentlich auftretende Nebenwirkungen sind in den oben beschriebenen SOC's (Systemorganklassen) berichtet worden. Sie werden deshalb ebenfalls als patientenrelevant beurteilt und im Ergebnisteil berichtet.

Diese Parameter reflektieren die therapieassoziierte Komorbidität der Patienten und sind somit patientenrelevant, denn sie können bei Auftreten mit einer Therapieumstellung auf ein möglicherweise weniger Adhärenz-förderliches Regime oder einem Therapieabbruch durch

den Patienten einhergehen. Beides kann zu einem erhöhten Risiko für ein virologisches Versagen führen (14, 15).

### 4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten<sup>4</sup> erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>5</sup> werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes  $I^2$  und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität<sup>6</sup> erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

---

<sup>4</sup> DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

<sup>5</sup> Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

<sup>6</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

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

Nicht relevant

#### **4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen**

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

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

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

Nicht relevant

#### **4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressions- oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die

Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

*Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Entsprechend der Methodik des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) sollen potentielle Effektmodifikatoren mittels Interaktionstests untersucht werden, um zu zeigen, ob sich der wahre Therapieeffekt (Unterschied zwischen zwei Interventionen) zwischen den Subgruppen unterscheidet.

Bei einer einarmigen Studie ist eine Differenzierung zwischen einer potentiellen Effektmodifikation und einem Effekt durch einen prognostischen Faktor nicht möglich.

Es wurden Subgruppenanalysen durchgeführt, um zu überprüfen, ob patientenrelevante Endpunkte bei der Betrachtung von Subpopulationen konstante Ergebnisse zeigen. A priori wurde folgende Subgruppe für die Endpunkte virologische Effektivität und immunologische Veränderung getrennt analysiert (18) :

- Viruslast zu Beginn der Studie ( $\leq 100.000$  und  $> 100.000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml)

In post-hoc Analysen wurde die Subgruppenanalyse erweitert auf die Kriterien:

- Backbone Therapie (Lamivudin plus Zidovudin, Emtricitabin plus Tenofovir und Lamivudin plus Tenofovir)
- Geschlecht (männlich und weiblich)

Die Betrachtung der Subgruppen bezüglich der Viruslast zu Beginn der Studie ist von besonderer Bedeutung. Die Subgruppe der Patienten mit einer Viruslast von  $\leq 100.000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml bildet den Zulassungsstatus des Arzneimittels ab.

Die Analyse von Subgruppen nach Backbone Therapie wurde gewählt, da die zur Bewertung herangezogene Studie für die Backbone Therapie nicht wie in der Vorgabe des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie die NRTI Kombination mit Abacavir und Lamivudin beinhaltet (19). Stattdessen wurden in der Studie die zum damaligen Zeitpunkt dem anerkannten Stand medizinischer Erkenntnisse entsprechenden drei verschiedenen NRTI Kombinationen zusätzlich zu Rilpivirin gegeben: Lamivudin plus Zidovudin, Emtricitabin plus Tenofovir und Lamivudin plus Tenofovir. Aus der herangezogenen Studie ist lediglich die Kombination von Lamivudin mit Zidovudin in Deutschland zur Behandlung der HIV-1

Infektion bei Kindern und Jugendlichen zugelassen (14). Um nachzuweisen, inwieweit die Ergebnisse trotz der unterschiedlichen Backbone Therapien konstant sind, wurden die Subgruppenanalysen durchgeführt.

Für die Kategorie Alter wurde keine separate Betrachtung von Subgruppen durchgeführt, da die Patientenpopulation im erweiterten Anwendungsgebiet Kinder und Jugendliche von  $\geq 12$  bis  $< 18$  Jahren bereits eine Einschränkung in der Indikation HIV-1 beinhaltet, die nicht weiter unterteilbar ist.

Diese Vorgehensweise ist konsistent zu der aktuellen Version der deutschen Leitlinie zur antiretroviralen Therapie bei Kindern und Jugendlichen (14), in der aufgrund der Krankheitsprogression vier Altersbereiche unterschieden werden ( $< 1$ ,  $1-< 3$ ,  $3-< 5$ ,  $\geq 5$  Jahre).

Für Kinder ab  $\geq 5$  Jahren wird dort die Krankheitsprogression, in Abhängigkeit von der Zahl der CD4-Zellen, mit der Krankheitsprogression bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen als vergleichbar betrachtet, so dass keine Abgrenzung für Kinder und Jugendliche ab  $\geq 12$  nötig ist.

Zentrums- oder Ländereffekte wurden nicht in Subgruppenanalysen untersucht, da es in der Studie keine Zentren in Deutschland oder in der Region Europa gab. Aus einer Analyse sind demnach keine Schlüsse für den deutschen Versorgungskontext ableitbar.

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich<sup>7</sup>. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“<sup>8</sup>, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“<sup>9</sup> oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“<sup>10</sup>, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem

<sup>7</sup> Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovich C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

<sup>8</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>9</sup> Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

<sup>10</sup> Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>11</sup>.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.<sup>(20-23)</sup>Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen<sup>12</sup>.

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht relevant

---

<sup>11</sup> B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

<sup>12</sup> Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.



### 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

#### 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

*Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:*

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-2: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
<Studie 1>	ja	ja	abgeschlossen	12 Monate	Medikament A, Medikament B, Placebo

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-2 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Für das Anwendungsgebiet Kinder und Jugendliche von  $\geq 12$  bis  $< 18$  Jahren wurde keine RCT identifiziert.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-2 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-3: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie

Nicht relevant, da keine RCT für das hier beschriebene erweiterte Anwendungsgebiet vorliegt.

#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht*

*relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.*

*[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]*

*Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

*Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.*

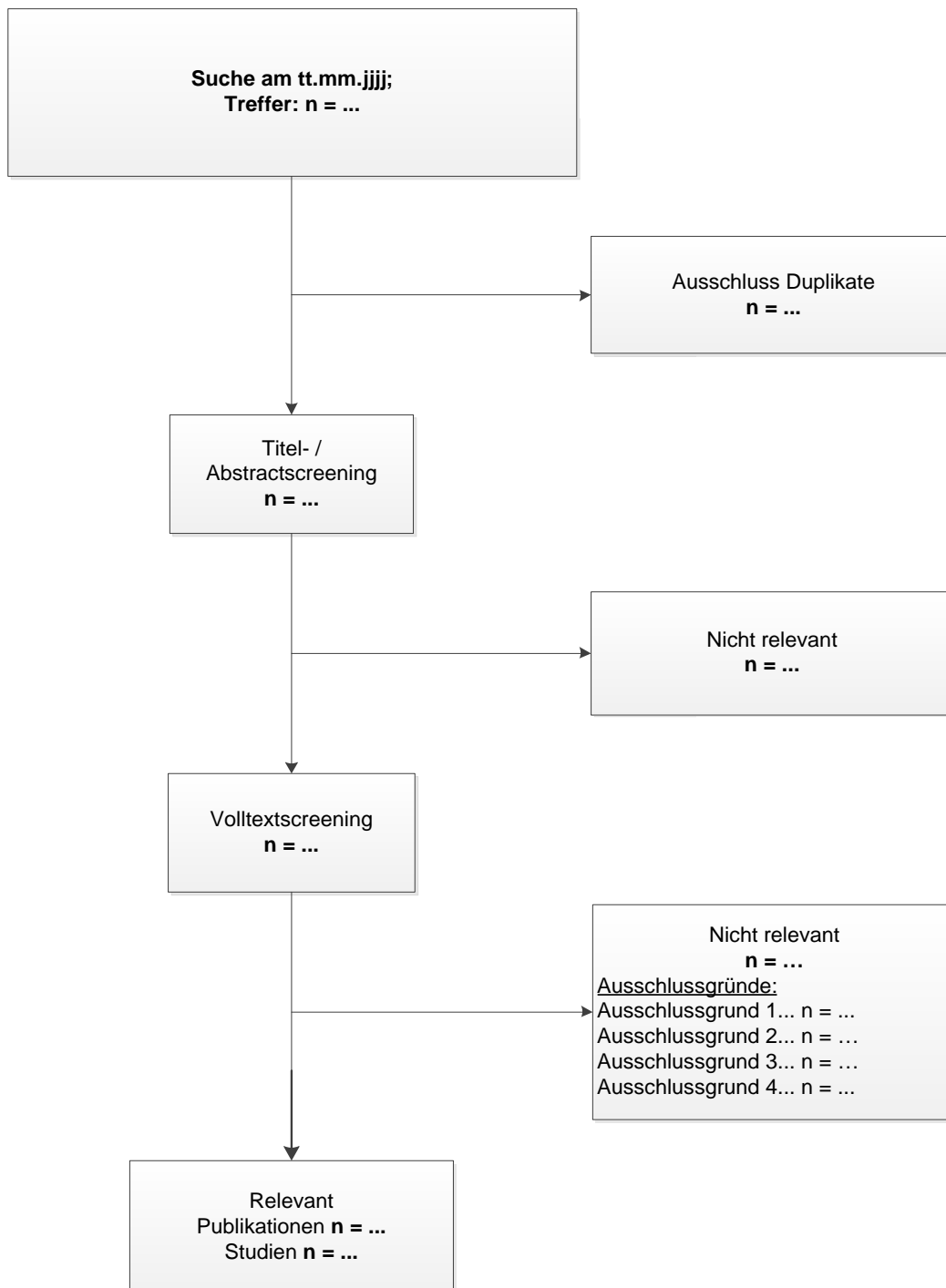


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht relevant, da keine RCT für das hier beschriebene erweiterte Anwendungsgebiet vorliegt.

#### 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-2) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

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

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
<Studie 1>	clinicaltrials.gov [6, 7]	Ja	nein	abgeschlossen

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

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

Nicht relevant, da keine RCT für das hier beschriebene erweiterte Anwendungsgebiet vorliegt.

#### 4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-5: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>Placebokontrolliert</b>						
<Studie 1>	ja	ja	nein	ja [5]	ja [6, 7]	ja [8]
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

Nicht relevant, da keine RCT für das hier beschriebene erweiterte Anwendungsgebiet vorliegt.

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

##### 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie</b>	<b>Studiendesign</b> <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<b>Population</b> <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	<b>Interventionen</b> <b>(Zahl der</b> <b>randomisierten</b> <b>Patienten)</b>	<b>Studiendauer</b> <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	<b>Ort und Zeitraum</b> <b>der Durchführung</b>	<b>Primärer</b> <b>Endpunkt;</b> <b>patientenrelevante</b> <b>sekundäre</b> <b>Endpunkte</b>
<Studie 1>	RCT, doppelblind, parallel	Jugendliche und Erwachsene, leichtes bis mittelschweres Asthma	<Gruppe 1> (n= 354) <Gruppe 2> (n= 347)	Run-in: 2 Wochen Behandlung: 6 Monate	Europa (Deutschland, Frankreich, Polen) 9/2003 – 12/2004	FEV1; Asthma-Symptome, Exazerbationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse



Tabelle 4-7: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
<Studie 1>	xxx 250 µg, 1 Inhalation bid  + Placebo 2 Inhalationen bid	yyy 200 µg, 2 Inhalationen bid  + Placebo 1 Inhalation bid	Vorbehandlung: zzz 1000 µg pro Tag, 4 Wochen vor Studienbeginn  Bedarfsmedikation: aaa

Tabelle 4-8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
<Studie 1> <Gruppe 1> <Gruppe 2>				

*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

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

Nicht relevant, da keine RCT für das hier beschriebene erweiterte Anwendungsgebiet vorliegt.

#### **4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene**

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 4-9: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht relevant, da keine RCT für das hier beschriebene erweiterte Anwendungsgebiet vorliegt.

#### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-10: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

Nicht relevant, da keine RCT für das hier beschriebene erweiterte Anwendungsgebiet vorliegt.

##### 4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch

dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

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

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

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

Tabelle 4-11: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-12: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht relevant, da keine RCT für das hier beschriebene erweiterte Anwendungsgebiet vorliegt.

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

Tabelle 4-13: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
<Studie 1>	

Nicht relevant, da keine RCT für das hier beschriebene erweiterte Anwendungsgebiet vorliegt.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht relevant, da keine RCT für das hier beschriebene erweiterte Anwendungsgebiet vorliegt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT**

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

*Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.*

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.*

*Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

Nicht relevant, da keine RCT für das hier beschriebene erweiterte Anwendungsgebiet vorliegt.

#### **4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien**

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

*Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.*

Nicht relevant, da keine RCT für das hier beschriebene erweiterte Anwendungsgebiet vorliegt.

### **4.3.2 Weitere Unterlagen**

#### **4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

##### **4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche**

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht relevant, da keine RCT für das hier beschriebene erweiterte Anwendungsgebiet vorliegt.

##### **4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche**

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. Strukturieren Sie diesen Abschnitt*

***analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht relevant, da keine RCT für das hier beschriebene erweiterte Anwendungsgebiet vorliegt.

**4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen**

*Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

Nicht relevant, da keine RCT für das hier beschriebene erweiterte Anwendungsgebiet vorliegt.

**4.3.2.1.4 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT**

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

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

Tabelle 4-15: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

*Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.*

Nicht relevant, da keine RCT für das hier beschriebene erweiterte Anwendungsgebiet vorliegt.

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

Tabelle 4-16: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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



Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Nicht relevant, da keine RCT für das hier beschriebene erweiterte Anwendungsgebiet vorliegt.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-18: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht relevant, da keine RCT für das hier beschriebene erweiterte Anwendungsgebiet vorliegt.

*Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:*

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*

- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

*Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht relevant, da keine RCT für das hier beschriebene erweiterte Anwendungsgebiet vorliegt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.1.5 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

Nicht relevant, da keine RCT für das hier beschriebene erweiterte Anwendungsgebiet vorliegt.

#### **4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien**

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

##### **4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien**

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht relevant, da keine vergleichende Studie für das hier beschriebene erweiterte Anwendungsgebiet vorliegt.

**4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien**

*Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.*

*Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 4-19: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.*

Nicht relevant, da keine vergleichende Studie für das hier beschriebene erweiterte Anwendungsgebiet vorliegt.

**4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien**

**4.3.2.2.4 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien**

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

Tabelle 4-20: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-21: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.*

Nicht relevant, da keine vergleichende Studie für das hier beschriebene erweiterte Anwendungsgebiet vorliegt.

*Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht relevant, da keine vergleichende Studie für das hier beschriebene erweiterte Anwendungsgebiet vorliegt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.2.5 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

Nicht relevant, da keine vergleichende Studie für das hier beschriebene erweiterte Anwendungsgebiet vorliegt.

### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

#### 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

#### 4.3.2.3.2 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

*Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:*

*Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

Für das erweiterte Anwendungsgebiet Kinder und Jugendliche von  $\geq 12$  bis  $< 18$  Jahren wurde keine RCT, sondern eine nicht randomisierte, nicht vergleichende Studien durchgeführt, eine weitere nicht randomisierte Studie läuft noch.

Tabelle 4-22: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
TMC278- C213	ja	ja	abgeschlossen	48 Wochen 240 Wochen Extension	Rilpivirin 25 mg qd
TMC278IFD3004	nein	ja	laufend	15 Jahre	Rilpivirin 25 mg qd

Stand der Tabelle: November 2015

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-2 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-2 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-23: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
TMC278IFD3004	Studie befindet sich in der Phase der Patientenrekrutierung, es liegen keine Ergebnisse vor

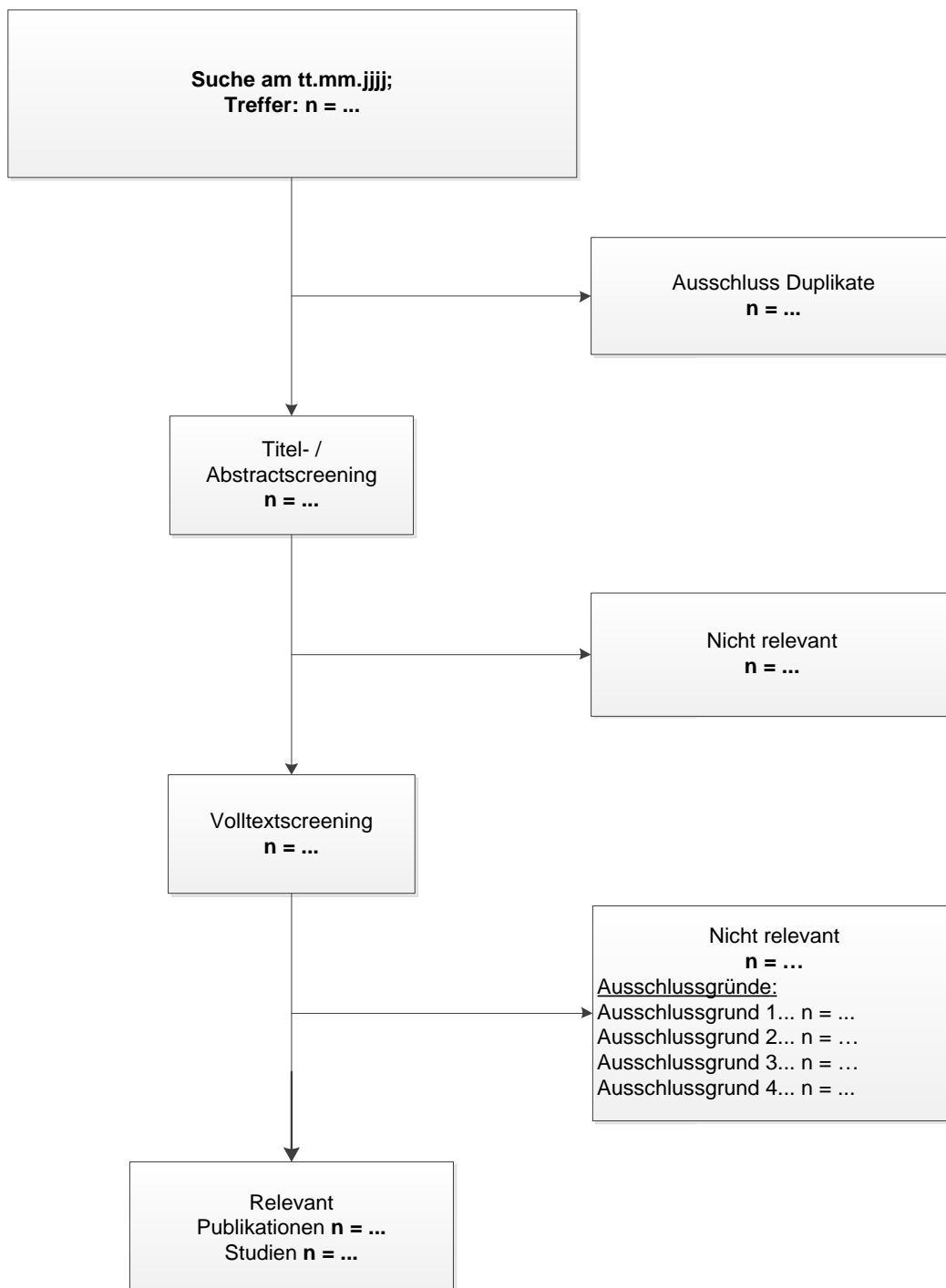
#### 4.3.2.3.3 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.*

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.



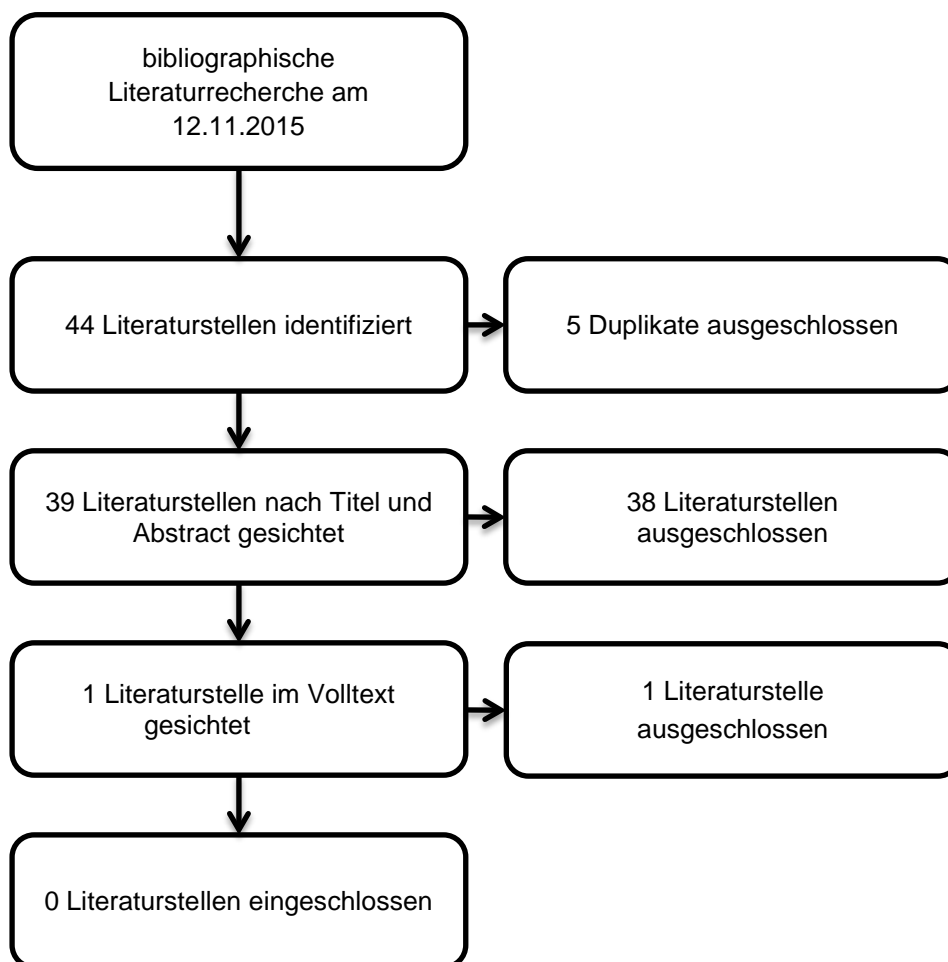


Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische bibliografische Recherche ergab 44 Literaturstellen. 5 Duplikate wurden ausgeschlossen. Durch die Selektion anhand Titel und Abstract konnten 38 Studien aus den verbleibenden 39 Literaturstellen ausgeschlossen werden. Eine Literaturstelle wurde im Volltext gesichtet und ausgeschlossen (nicht E3, siehe Anhang 4-C).



#### 4.3.2.3.4 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-2) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-24: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
TMC278- C213	clinicaltrials.gov [NCT00799864] (24) EU Clinical Trials Register EudraCT Number: 2008- 001696-30 (25)	ja	nein	abgeschlossen*
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. * Cut-off Datum für Woche 48: 12. Juni 2014; derzeit erweiterte Behandlungsperiode von 4 Jahren laufend				

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

Die Recherche in den Studienregistern wurde am 12.11.2015 durchgeführt.

#### 4.3.2.3.5 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich

zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-25: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>Placebokontrolliert</b>						
<Studie1 >	ja	ja	nein	ja [5]	ja [6, 7]	ja [8]
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

Tabelle 4-26: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>Open-label, einarmig, zu untersuchendes Arzneimittel</b>						
TMC278 - C213	ja	ja	nein	ja [(26)]	ja [(24, 25)]	nein
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

#### 4.3.2.3.6 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

*Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.*

*Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

In den folgenden Tabellen finden sich Angaben zum Design (Tabelle 4-27) und zur Intervention (

Tabelle 4-28) der eingeschlossenen Studie zur Bewertung des Nutzens von Rilpivirin im vorliegenden erweiterten Anwendungsgebiet.

Tabelle 4-27: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Intervention (Zahl der Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Endpunkte
	<RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad >		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
TMC 278-C213	Phase-II-Studie, einarmig, open-label	Kinder und Jugendliche von $\geq 12$ bis $< 18$ Jahren mit nicht vorbehandelter HIV-1 Infektion	Rilpivirin 25 mg (n=36) in Kombination mit 2 NRTI, jeweils täglich	<i>Screening:</i> max. 8 Wochen <i>Behandlung:</i> 48 Wochen Erweiterte Behandlungsperiode nach Woche 48: 4 Jahre <i>Follow-up:</i> 4 Wochen (nur für Studienabbrecher)	International (Indien, Südafrika, Thailand, Uganda, USA) Woche 48 <i>cut-off:</i> 12/2010 – 06/2014	<i>Patienten-relevante Endpunkte:</i> Virologisches Ansprechen Virologisches Versagen (Wirksamkeit) Virologisches Versagen (Resistenzen) Immunologische Parameter Unerwünschte Ereignisse <i>Weitere, nicht patienten-relevante Endpunkte:</i> Pharmakokinetik Pharmakodynamik Adhärenz

Tabelle 4-28: Charakterisierung der Intervention – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Rilpivirin	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.
TMC278-C213	Rilpivirin 25 mg qd	Backbone Behandlung <sup>a</sup> jeweils Zidovudin (AZT) in Kombination mit Abacavir (ABC) oder Tenofoviridisoproxilfumarat (TDF) in Kombination mit Lamivudin (3TC) oder Emtricitabin (FTC)
<sup>a</sup> Backbone Behandlung je nach Verfügbarkeit, Standardbehandlung und Zulassung in dem jeweiligen Land		

Im Folgenden sind die Charakteristika der Studienpopulation getrennt nach demographischen Faktoren und krankheitsbeschreibenden Faktoren dargestellt (Tabelle 4-29).

Tabelle 4-29: Charakteristika der Studienpopulation – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

<b>Studie TMC278-C213, N=36</b>	
<b>Demographische Faktoren</b>	
Alter (Jahre) Mittelwert (SD)	14,6 (1,7)
Geschlecht weiblich (%) männlich (%)	20 (55,6) 16 (44,4)
Größe (cm) Mittelwert (SD)	153,5 (7,1)
Gewicht (kg) Mittelwert (SD)	46,3 (10,5)
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) Mittelwert (SD)	19,6 (3,7)
Ethnische Zugehörigkeit n (%)	
Schwarz/Afroamerikanisch	32 (88,9)
Asiatisch	4 (11,1)
<b>Krankheitsbeschreibende Faktoren</b>	
Dauer der HIV-1 Infektion seit Diagnosestellung (Jahre) Mittelwert (SD)	2,5 (3,1)
Baseline Viruslast HIV-1-RNA-Kopien/ml	
Mittelwert (SD)	115.942,5 (169.149,7)
≤ 100.000 n (%)	28 (77,8)
100.000 bis ≤ 500.000 n (%)	6 (16,7)
> 500.000 n (%)	2 (5,6)
Baseline CD4 Zellzahlen/μl	
Mittelwert (SD)	426,6 (215,1)
≤ 200/μl n (%)	4 (11,1)
> 200/μl n (%)	32 (88,9)
Klinisches Stadium der HIV-1 Infektion bei Baseline nach CDC-Klassifikation (< 13 Jahre) n (%)	
B	1 (20,0)
C	1 (20,0)
N	3 (60,0)
Klinisches Stadium der HIV-1 Infektion bei Baseline nach CDC-Klassifikation (≥ 13 Jahre) n (%)	

A	23 (74,2)
B	2 (6,5)
C	6 (19,4)
<p>CDC = <i>Centers for Disease Control and Prevention</i>; B = Mäßig symptomatisch, C = Schwer symptomatisch, N = Nicht symptomatisch  CDC = <i>Centers for Disease Control and Prevention</i>; A = Asymptomatischer Zustand, B = Symptomatischer HIV- assoziierter Zustand, C = Aids-definierende Krankheitsbilder  BMI: Body Mass Index  cm: Zentimeter  kg: Kilogramm  n: Anzahl Patienten  SD: Standardabweichung</p>	

*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

### **Design:**

In der einarmigen, open-label Phase-II-Studie TMC278-C213 wurden bei antiretroviral nicht vorbehandelten HIV-1 infizierten Patienten im Alter von  $\geq 12$  bis  $< 18$  Jahren die Pharmakokinetik, Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Rilpivirin 25 mg qd in Kombination mit einem vom Prüfarzt ausgewählten Backbone Regime, das 2 NRTI enthielt, untersucht. Es handelt sich um eine multizentrische Studie, die in den Ländern Indien, Südafrika, Thailand, Uganda und USA (in Südafrika 3 Zentren, andere Länder jeweils 1 Zentrum) im Zeitraum von Dezember 2010 (first patient in) bis Juli 2014 (last patient out) durchgeführt wurde.

Die Screening-Periode belief sich auf max. 8 Wochen, die Behandlungsdauer betrug 48 Wochen, wobei diese nach Woche 48 auf eine 4-jährige Behandlungsperiode erweitert wurde. Teilnehmer, die bei der Visite in Woche 48 oder davor aus der Studie ausschieden, sowie Teilnehmer mit (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen bei der letzten Visite für die erweiterte Behandlungsperiode, wurden nach 4- wöchigem Follow-up untersucht.

Die Screening-Periode und die 48-wöchige Behandlungsperiode waren in zwei Teile strukturiert: In Studienteil 1 wurden die steady-state Pharmakokinetik, die Sicherheit (Kurzzeit) und die antivirale Aktivität von Rilpivirin 25 mg qd untersucht. In Teil 1a wurden nach 2 Wochen Behandlung die Daten von 11 Teilnehmern analysiert. In Teil 1b wurde die erste Screening-Periode mit den jeweiligen Untersuchungen zu Pharmakokinetik, Sicherheit (Kurzzeit) und zur antiviralen Aktivität erweitert, um zusätzliche Teilnehmer zu rekrutieren. Daraus resultierten 14 weitere Studienteilnehmer. Basierend auf den Daten der Studienteilnehmer aus Teil 1a und 1b wurden für Teil 2 der Studie weitere Teilnehmer rekrutiert, bei denen allerdings keine Untersuchungen mehr durchgeführt wurden. Hieraus resultierten 11 weitere Studienteilnehmer, so dass sich insgesamt 36 Studienteilnehmer ergaben.

In Studienteil 2 wurden die Sicherheit (Langzeit), die Wirksamkeit und Pharmakokinetik von Rilpivirin 25 mg qd in Kombination mit einem vom Prüfarzt ausgewählten Backbone Regime, das zwei NRTI enthielt, bis zur Woche 48 untersucht.

### Studienpopulation:

Es wurden Mädchen und Jungen im Alter von  $\geq 12$  bis  $< 18$  Jahren und einem Körpergewicht  $\geq 32$  kg mit einer gesicherten HIV-1 Diagnose (Teil 1a: Viruslast bei Screening  $\geq 5.000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml; Teil 1b und Teil 2: Viruslast bei Screening  $\geq 500$  HIV-1-RNA-Kopien/ml aber  $\leq 100.000$  Kopien/ml) eingeschlossen. Eine vorausgegangene ART war Ausschlussgrund, mit Ausnahme einer einzigen Dosis Nevirapin (NVP) zur Prävention der Mutter-Kind-Transmission. Weitere Hauptausschlussgründe waren u.a. eine AIDS definierende Erkrankung oder eine aktive, klinisch signifikante Erkrankung.

Die 36 in die Analyse eingeschlossenen Studienteilnehmer hatten ein mittleres Alter von 14,6 Jahren (SD: 1,7 Jahre), ein mittleres Körpergewicht von 46,3 kg (SD: 10,5 kg) und waren zu 55,6 % weiblich. 88,9 % waren Schwarze oder Afroamerikaner und 11,1 % Asiaten. Der mittlere Ausgangswert der Viruslast betrug 115.942,5 HIV-1-RNA-Kopien/ml (SD: 169.149,7 Kopien/ml), der mittlere Ausgangswert der CD4 Zellzahl 426,6 Zellen/ $\mu$ l (SD: 215,1 Zellen/ $\mu$ l).

Um die ungleiche Verteilung der Werte der Patientencharakteristika transparent darzulegen werden im Folgenden die Mediane (Spannweite) wiedergegeben:

Die 36 in die Analyse eingeschlossenen Studienteilnehmer hatten ein medianes Alter von 14,5 Jahren (Spanne: 12-17 Jahre) und ein medianes Körpergewicht von 45,2 kg (Spanne: 33-93 kg). Der mediane Ausgangswert der Viruslast betrug 57.150,0 HIV-1-RNA-Kopien/ml (Spanne: 2.060-676.000 Kopien/ml), der mediane Ausgangswert der CD4 Zellzahl 414 Zellen/ $\mu$ l (Spanne: 25-983 Zellen/ $\mu$ l).

#### 4.3.2.3.6.1 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Tabelle 4-30: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
TMC278-C213	Nicht relevant	Nicht relevant	Nicht relevant	Nicht relevant	ja	ja	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der Studie TMC278-C213 handelt es sich um eine einarmige, open-label Studie der Phase II zur Bewertung der Pharmakokinetik, der Sicherheit und Wirksamkeit von Rilpivirin. Die Patienten wurden für die Studie nach vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert. Die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel erfolgte gemäß des Studiendesigns unverblindet für Prüfärzte und Patienten. Effektschätzer können aufgrund des Studiendesigns nicht erhoben werden; die Ergebnisse sind deskriptiv mittels Differenz der Ergebnisse zum Ausgangswert (Baseline) beschrieben. Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist demgemäß als hoch einzustufen.

#### 4.3.2.3.7 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-31 gibt einen Überblick über die in der Studie zu weiteren Untersuchungen bewerteten und dargestellten Endpunkte.

Tabelle 4-31: Matrix der Endpunkte der Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie TMC278-C213</b>			
<b>Endpunkte zu Mortalität</b>			
<b>Todesfälle</b>			
nein			
<b>Endpunkte zu Morbidität</b>			
<b>Virologische Effektivität</b>			
<b>Ansprechen</b>		<b>Versagen</b>	
ja		ja	
<b>Immunologische Veränderung</b>			
ja			
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>			
nein			
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>			
<b>Gesamtrate unerwünschter Ereignisse</b>	<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Tod</b>	<b>Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse</b>	<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</b>
ja	ja	ja	ja

#### 4.3.2.3.8 Virologische Effektivität– weitere Untersuchungen

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

In Tabelle 4-32 ist die Operationalisierung des Endpunkts „Virologisches Ansprechen“ in der Studie dargestellt. Tabelle 4-33 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt „Virologische Effektivität“.



Tabelle 4-32: Operationalisierung von „Virologische Effektivität“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
TMC278-C213	<p>Patienten werden mittels des FDA-TLOVR-Algorithmus als Ansprecher (Responder) oder Nicht-Ansprecher (Non-Responder) definiert. Der TLOVR-Algorithmus teilt Patienten nach folgenden Kriterien in Responder und Non-Responder ein:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ansprechen und Verlust des Ansprechens (d.h. Rückfälle) müssen an zwei aufeinanderfolgenden Untersuchungen bestätigt werden</li> <li>• Zwischenzeitlich fehlende Werte werden nach „Zeit bis“ Ansatz imputiert, d.h. dass das Ansprechen beibehalten wird solange noch kein Verlust des Ansprechens bestätigt wurde. Des Weiteren werden durch Verlust des Ansprechens oder Studienabbruch vorangehende fehlende Viruslast-Werte als Nicht-Ansprechen imputiert. Patienten, deren Viruslast nie abgesunken ist, werden von der Baseline an als Non-Responder behandelt (Ereigniszeitpunkt = Tag 1)</li> <li>• Wiederholtes Absinken der Viruslast nach einem Rückfall wird weiterhin als Versagen gewertet</li> </ul> <p><b>Definition Responder:</b> Absinken der Plasma-Viruslast auf &lt; 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml bzw. zusätzlich auf &lt; 400 HIV-1-RNA-Kopien/ml</p> <p><b>Definition „Virologisches Versagen“:</b> Wiederanstieg der Plasma-Viruslast auf &gt; 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml bzw. auf &gt; 400 HIV-1-RNA-Kopien/ml nachdem der Patient virologisches Ansprechen erreicht hatte (Rebounder)</p> <p>oder</p> <p>Absinken der Plasma-Viruslast auf &lt; 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml bzw. &lt; 400 HIV-1-RNA-Kopien/ml wurde, nie erreicht (never suppressed).</p> <p>Als Ergebnis werden dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patienten mit einer Viruslast von &lt; 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml bzw. &lt; 400 HIV-1-RNA-Kopien/ml bei Woche 24 und 48</li> <li>• Anteil der Patienten mit einer Viruslast von &lt; 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml bzw. &lt; 400 HIV-1-RNA-Kopien/ml zu jedem Untersuchungszeitpunkt und Dauer, die cut-off Werte bezüglich Viruslast zu erreichen.</li> <li>• Zeit zum Verlust des virologischen Ansprechens (graphische Darstellung mittels Mittelwerten der Kaplan-Meier Überlebenszeit, deskriptive Darstellung)</li> </ul> <p>Die Untersuchungen fanden mittels Roche COBAS® Amplicor® HIV-1 Monitor Test Version 1.5 (Studienteil 1) und Roche COBAS® TaqMan® HIV-1 Test Version 2.0 (z.T. in Studienteil 1 und bei allen Teilnehmern aus Studienteil 2) statt.</p> <p>Die analysierte ITT Population ist definiert als Patienten, die mindestens eine Dosis von Rilpivirin eingenommen haben, unbeachtet ihrer Compliance bezüglich des Studienprotokolls.</p>

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials von „Virologische Effektivität“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TMC278-C213	hoch	Nicht relevant	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

In der Studie TMC278-C213 war eine Verblindung des Endpunkterhebers nicht möglich, da es sich um eine einarmige, open-label Phase-II-Studie handelt. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird jedoch als niedrig eingestuft. Da die vorliegende Viruslast mittels eines HIV-Tests von Plasmaproben durchgeführt wurde, wird hier davon ausgegangen, dass eine Beeinflussung des Testergebnisses (Viruslast in HIV-1-RNA-Kopien/ml) unwahrscheinlich ist. Zudem erfolgten eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips und eine ergebnisunabhängige Berichterstattung.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Die Ergebnisse für den Endpunkt „Virologische Effektivität“ zu Woche 24 bzw. Woche 48 sind sowohl für die Definition der Viruslast mit < 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml als auch für die Viruslast mit < 400 HIV-1-RNA-Kopien/ml in Tabelle 4-34 dargestellt.

Tabelle 4-34: Ergebnisse für „Virologische Effektivität“ zu Woche 24 und Woche 48 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

<b>Studie TMC278-C213</b>				
<b>Virologische Effektivität: Anteil Responder</b>				
<i>&lt; 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml</i>				
	<b>Woche 24 (N = 36)</b>		<b>Woche 48 (N = 36)</b>	
	<b>Ja</b>	<b>Nein</b>	<b>Ja</b>	<b>Nein</b>
n (%)	27 (75,0)	9 (25,0)*	26 (72,2)	10 (27,8)*
<i>&lt; 400 HIV-1-RNA-Kopien/ml</i>				
<b>TMC278-C213</b>	<b>Woche 24 (N = 36)</b>		<b>Woche 48 (N = 36)</b>	
	<b>Ja</b>	<b>Nein</b>	<b>Ja</b>	<b>Nein</b>
n (%)	29 (80,6)	7 (19,4)*	27 (75,0)	9 (25,0)*
<b>Virologische Effektivität: Anteil Patienten mit virologischem Versagen</b>				
<i>&lt; 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml</i>				
	<b>Woche 24 (N = 36)</b>		<b>Woche 48 (N = 36)</b>	
Virologisches Versagen gesamt	7 (19,4%)		8 (22,2%)	
• Viruslast niemals unterdrückt	6 (16,7%)		4 (11,1%)	
• Wiederanstieg der Viruslast	1 (2,8%)		4 (11,1%)	
<i>&lt; 400 HIV-1-RNA-Kopien/ml</i>				
	<b>Woche 24 (N = 36)</b>		<b>Woche 48 (N = 36)</b>	
Virologisches Versagen gesamt	5 (13,9%)		7 (19,4%)	
• Viruslast niemals unterdrückt	4 (11,1%)		4 (11,1%)	
• Wiederanstieg der Viruslast	1 (2,8%)		3 (8,3%)	
N: Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten				
n: Anzahl Patienten				
* <b>Inklusive n=2 mit NC=F (Studienabbruch aufgrund unerwünschtem Ereignis: n=1, Studienabbruch aufgrund anderem Grund: n=1)</b>				

Ein virologisches Ansprechen, definiert als Viruslast < 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml, erreichten zu Woche 48, 26 der 36 Patienten (72,2%). Bei Definition des Ansprechens mit einer Viruslast von < 400 HIV-1-RNA-Kopien/ml erreichten 27 der 36 Patienten (75,0 %) ein virologisches Ansprechen nach 48 Wochen.

Der prozentuale Anteil der Patienten mit virologischem Versagen definiert mittels Viruslast < 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml beträgt in Woche 48 22,2 % (n=8). Für Patienten mit einem

virologischen Versagen definiert als „Viruslast niemals unterdrückt“ beträgt der Anteil 11,1 % (n=4). Darüber hinaus zeigten weitere 11,1 % (n=4) der Patienten einen Wiederanstieg der Viruslast.

Der prozentuale Anteil der Patienten mit virologischem Versagen definiert mittels Viruslast < 400 HIV-1-RNA-Kopien/ml ist in Woche 48 19,4 % (n=7). Für Patienten mit einem virologischen Versagen definiert als „Viruslast niemals unterdrückt“ beträgt der Anteil 11,1 % (n=4). Darüber hinaus zeigten 8,3 % (n=3) der Patienten einen Wiederanstieg der Viruslast.

Abbildung 4 zeigt das virologische Ansprechen definiert als Viruslast < 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml über die Studienzeit für die Untersuchungszeitpunkte Woche 8, 12, 16, 24, 32, 40 und 48.

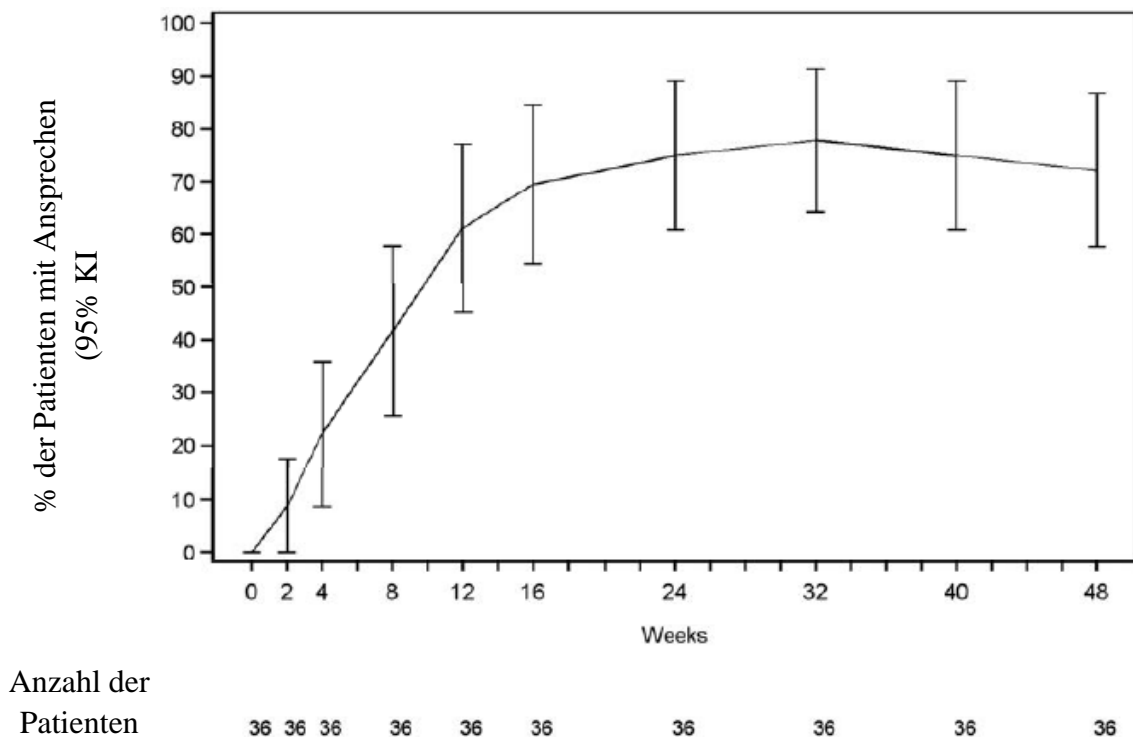


Abbildung 4: Virologisches Ansprechen definiert als Viruslast < 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml über die Studienzeit

Die mediane Dauer bis zum Erreichen des virologischen Ansprechens betrug 11,4 Wochen.

#### 4.3.2.3.1 Immunologische Veränderung – weitere Untersuchungen

In Tabelle 4-35 ist die Operationalisierung des Endpunkts „Immunologische Veränderung“ in der Studie dargestellt. Tabelle 4-36 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt „Immunologische Veränderung“.

Tabelle 4-35: Operationalisierung von „Immunologische Veränderung“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
TMC278-C213	Veränderung der CD4 Zellanzahl/ $\mu$ l (absolut und in Prozent) wurde zu den Untersuchungszeitpunkten Woche 8, 12, 16, 24, 32, 40 und 48 erhoben.  Die deskriptive Analyse der Veränderung der Zellanzahl zu Woche 48 erfolgte mittels beobachteter Daten (observed data) und einer Imputation fehlender Daten, wobei Patienten, die die Studie abbrachen, gewertet wurden wie Patienten, die kein Ansprechen zeigten (Intention-to-Treat Analyse, non-completer = failure (NC=F)).

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials von „Immunologische Veränderung“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TMC278-C213	hoch	nein	ja	ja	ja	niedrig

Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes wird als niedrig eingeschätzt. Auch hier war aufgrund des Studiendesigns keine Verblindung möglich. Da die Untersuchungen aber im Rahmen von standardisierten Laboruntersuchungen durchgeführt wurden, wird nicht von einer Beeinflussbarkeit des Messergebnisses ausgegangen. Zudem erfolgten eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips und eine ergebnisunabhängige Berichterstattung.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Die Ergebnisse für den Endpunkt „Immunologische Veränderung“ zu Woche 48 sind in Tabelle 4-37 dargestellt.

Tabelle 4-37: Ergebnisse für „Immunologische Veränderung“ zu Woche 48 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie</b>	<b>Baseline: CD4 Zellen/<math>\mu</math>l Mittelwert (SD)  N=36</b>	<b>Veränderung Woche 48 vs. Baseline: CD4 Zellen/<math>\mu</math>l Mittelwert (SD) Observed data, N=28</b>	<b>Veränderung Woche 48 vs. Baseline: CD4 Zellen/<math>\mu</math>l Mittelwert (SD) ITT imputiert; NC=F, N=36</b>
<b>TMC278-C213</b>	426,6 (215,1)	+ 255,1 (36,1)	+ 201,2 (32,9)
N: Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten SD: Standardabweichung NC=F: non-completer = failure ITT: Intention-to-Treat			

Der durchschnittliche Baseline-Ausgangswert der CD4 Zellen betrug 426,6 Zellen/ $\mu$ l. Dieser nahm um 255,1 CD4 Zellen/ $\mu$ l (SD: 36,1 Zellen/ $\mu$ l) in Woche 48 für die Patienten, für die Daten zu diesem Zeitpunkt vorlagen, zu. Auch unter Zuteilung der „non-completer“-Patienten in die Gruppe der „failure“-Patienten, zeigte sich ein Anstieg von 201,2 CD4 Zellen/ $\mu$ l (SD: 32,9 Zellen/ $\mu$ l).

#### 4.3.2.3.1.1 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

In Tabelle 4-38 ist die Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“ in der Studie dargestellt. Tabelle 4-39 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“.

Tabelle 4-38: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse“– weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
TMC278-C213	<p>Gesamtrate unerwünschter Ereignisse = Anteil der Patienten, die ein UE hatten</p> <p>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (inkl. Todesfälle) = Anteil der Patienten, die ein SUE hatten oder gestorben sind</p> <p>Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse = Anteil der Patienten, die aufgrund eines UE die Studie abgebrochen haben</p> <p>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Adverse Events of Special Interest, AESI) = Anteil der Patienten mit mindestens einem UE von besonderem Interesse. Die Auswahl der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse richtet sich nach der in der Fachinformation von Rilpivirin berichteten, häufigsten auftretenden Nebenwirkungen und ob diese in der Studie berichtet wurden.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</li> <li>• Erkrankungen des Immunsystems</li> <li>• Infektionen und Parasitenbefall</li> <li>• Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</li> <li>• Psychiatrische Erkrankungen</li> <li>• Erkrankungen des Nervensystems</li> <li>• Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</li> <li>• Leber- und Gallenerkrankungen</li> <li>• Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</li> <li>• Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</li> </ul> <p>Die Anzahl der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse gibt die Gesamtanzahl der Patienten wieder, die für die jeweilige SOC ein Ereignis anzeigten.</p> <p>Die Sicherheitsanalysen basieren auf der Sicherheitspopulation, in der alle Patienten eingeschlossen sind, denen mindestens eine Dosis Rilpivirin 25 mg qd verabreicht wurde (ITT Population).</p> <p>Zusätzlich erfolgte eine Überwachung mittels Laboruntersuchungen. Erhoben wurden Blutwerte, klinische Chemie, Hormonspiegel und Urinwerte. Weiterhin wurden zur Überwachung der kardiovaskulären Sicherheit Lebenszeichen kontrolliert und Elektrokardiogramme durchgeführt. Physische Untersuchungen umfassten Wachstum, sexuelle Reifung und allgemeines Erscheinungsbild.</p>

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials von „Unerwünschte Ereignisse“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TMC278-C213	hoch	nein	ja	ja	ja	niedrig

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Die Erhebung der unerwünschten Ereignisse fand mittels Befragung der Patienten während der Untersuchungen statt oder die Ereignisse wurden von den Patienten freiwillig berichtet. Es erfolgte eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips und eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Insgesamt wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ als gering betrachtet.

In Tabelle 4-40 und Tabelle 4-41 werden die Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ und „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ dargestellt.

Tabelle 4-40: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ („Gesamtrate unerwünschter Ereignisse“, „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ und „Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse“) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

Studie TMC278-C213	
Endpunkt	n mit Ereignis (% von N=36)
Mindestens 1 unerwünschtes Ereignis	35 (97,2 %)
Mindestens 1 schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis/ Gestorben aufgrund unerwünschter Ereignisse	6 (16,7 %)/ 0 (0,0 %)
Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	1 (2,8 %)
N: Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten n: Anzahl Patienten	



Tabelle 4-41: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

<b>Studie TMC278-C213</b>	
<b>Endpunkt basierend auf SOC</b>	<b>n mit Ereignis (% von N=36)</b>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	6 (16,7 %)
Erkrankungen des Immunsystems	6 (16,7 %)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	29 (80,6 %)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (2,8 %)
Psychiatrische Erkrankungen	8 (22,2 %)
Erkrankungen des Nervensystems	13 (36,1 %)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	15 (41,7 %)
Leber- und Gallenerkrankungen	0 (0,0 %)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	5 (13,9 %)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (8,3 %)
N: Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten n: Anzahl Patienten SOC: Systemorganklasse	

Für 35 Patienten (97,2 %) wurde mindestens ein unerwünschtes Ereignis berichtet. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei 6 Patienten (16,7 %) auf und ein Studienabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses wurde von einem Patienten (2,8 %) berichtet. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse wurden in folgenden SOC berichtet: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Blutuntersuchungen (mit 41,7 %; diese SOC ist in Tabelle 4-41 nicht dargestellt, da diese Nebenwirkung nicht in der Fachinformation von Rilpivirin als häufig deklariert wurde) und Erkrankungen des Nervensystems.

Die häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse waren Influenza (n=15; 41,7 %), Infektionen der oberen Atemwege (n=8; 22,2 %), Husten (n=8; 22,2 %), Reduktion des Kortisolspiegels (n=7; 19,4 %), Depression (n=7; 19,4 %) und Kopfschmerzen (n=7; 19,4 %).

#### **4.3.2.3.1.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Entsprechend der Methodik des IQWiG sollen potentielle Effektmodifikatoren mittels Interaktionstests untersucht werden, um zu zeigen, ob sich der wahre Therapieeffekt (Unterschied zwischen zwei Interventionen) zwischen den Subgruppen unterscheidet.

Bei einer einarmigen Studie ist eine Differenzierung zwischen einer potentiellen Effektmodifikation und einem Effekt durch einen prognostischen Faktor nicht möglich.

Es wurden Subgruppenanalysen durchgeführt, um zu überprüfen, ob patientenrelevante Endpunkte bei der Betrachtung von Subpopulationen konstante Ergebnisse zeigen.

#### **4.3.2.3.1.3 Virologische Effektivität**

Der Endpunkt „Virologische Effektivität“ wurde mittels Subgruppenanalysen der Viruslast bei Baseline auf Konsistenz untersucht. Den cut-off Wert bildet eine Viruslast von 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml, die das erweiterte Anwendungsgebiet mit der Gruppe der  $\leq 100.000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml wiedergibt. Die Ergebnisse werden jeweils mittels Anzahl der Responder und Anzahl der Patienten, die ein virologisches Versagen aufwiesen, dargestellt. Als cut-off Wert für die Nachweisgrenze wurde für alle Analysen  $< 50$  HIV-1-RNA-Kopien/ml gewählt. Ebenso wurden die Subgruppenanalysen nur für die Ergebnisse der Woche 48 durchgeführt.

Tabelle 4-42: Subgruppenanalysen für „Virologische Effektivität“ stratifiziert nach Baseline-Viruslast ( $\leq 100.000$  und  $> 100.000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml) und Backbone Therapie zu Woche 48 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

Studie TMC278-C213, N=36		
	HIV-1-RNA-Kopien/ml	
Backbone Therapie	$\leq 100.000$	$> 100.000$
<b>Alle N</b>	<b>28</b>	<b>8</b>
Responder n (%)	22 (78,6 %)	4 (50,0 %)
Virologisches Versagen n (%)	5 (17,9 %)*	3 (37,5 %)*
<b>Lamivudin+Zidovudin N</b>	<b>2</b>	<b>2</b>
Responder n (%)	0 (0,0 %)	1 (50,0 %)
Virologisches Versagen n (%)	2 (100,0 %)	1 (50,0 %)
<b>Emtricitabin+Tenofovir N</b>	<b>20</b>	<b>4</b>
Responder n (%)	16 (80,0 %)	3 (75,0 %)
Virologisches Versagen n (%)	3 (15,0 %)*	0 (0,0 %)*
<b>Lamivudin+Tenofovir N</b>	<b>6</b>	<b>2</b>
Responder n (%)	6 (100,0 %)	0 (0,0 %)
Virologisches Versagen n (%)	0 (0,0 %)	2 (100,0 %)
N: Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten		
n: Anzahl Patienten		
* Exklusive n=1 mit NC=F (non completion=failure; Studienabbruch aufgrund unerwünschtem Ereignis oder Studienabbruch aufgrund anderem Grund)		

Tabelle 4-43: Subgruppenanalysen für „Virologische Effektivität“ stratifiziert nach Baseline-Viruslast ( $\leq 100.000$  und  $> 100.000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml), Backbone Therapie und Geschlecht zu Woche 48 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

Studie TMC278-C213, N=36				
	männlich		weiblich	
	HIV-1-RNA-Kopien/ml			
Backbone-Therapie	$\leq 100.000$	$> 100.000$	$\leq 100.000$	$> 100.000$
<b>Alle N</b>	<b>11</b>	<b>5</b>	<b>17</b>	<b>3</b>
Responder n (%)	10 (90,9 %)	3 (60,0 %)	12 (70,6 %)	1 (33,3 %)
Virologisches Versagen n (%)	1 (9,1 %)	2 (40,0 %)	4 (23,5 %)*	1 (33,3 %)*
<b>Lamivudin+Zidovudin N</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
Responder n (%)	1 (100,0 %)	-	0 (0,0 %)	1 (50,0 %)
Virologisches Versagen n (%)	0 (0,0 %)	-	1 (100,0 %)	1 (50,0 %)
<b>Emtricitabin+Tenofovir N</b>	<b>7</b>	<b>3</b>	<b>13</b>	<b>1</b>
Responder n (%)	7 (100,0 %)	3 (100,0 %)	9 (69,2 %)	0 (0,0 %)
Virologisches Versagen n (%)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	3 (23,1 %)*	0 (0,0 %)*
<b>Lamivudin+Tenofovir N</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>0</b>
Responder n (%)	3 (100,0 %)	0 (0,0 %)	3 (100,0 %)	-
Virologisches Versagen n (%)	0 (0,0 %)	2 (100,0 %)	0 (0,0 %)	-

N: Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten  
n: Anzahl Patienten  
\* **Exklusive n=1 mit NC=F (non completion=failure; Studienabbruch aufgrund unerwünschtem Ereignis oder Studienabbruch aufgrund anderem Grund)**

#### 4.3.2.3.1.4 Immunologische Veränderung

Der Endpunkt „Immunologische Veränderung“ wurde mittels Subgruppenanalysen basierend auf der Viruslast bei Baseline auf Konsistenz untersucht. Den cut-off Wert bildet eine Viruslast von  $\leq 100.000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml wie gemäß erweitertem Anwendungsgebiet vorgegeben. Die Ergebnisse werden jeweils mittels Mittelwert der Veränderung der CD4 Zellanzahl und der Standardabweichung dargestellt. Die Subgruppenanalysen wurden nur für die Veränderungen zwischen Baseline-Werten und Werten der Woche 48 durchgeführt.

Tabelle 4-44: Subgruppenanalysen für „Immunologische Veränderung“ gemessen in CD4 Zellen/ $\mu$ L stratifiziert nach Baseline-Viruslast ( $\leq 100.000$  und  $> 100.000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml) und Backbone Therapie zu Woche 48 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

<b>Studie TMC278-C213, N=36</b>		
	<b>HIV-1-RNA-Kopien/ml</b>	
<b>Backbone-Therapie</b>	<b><math>\leq 100.000</math></b>	<b><math>&gt; 100.000</math></b>
<b>Alle N</b>	<b>28</b>	<b>8</b>
Mittelwert	+214,5	+154,5
Standardabweichung	205,6	168,2
<b>Lamivudin+Zidovudin N</b>	<b>2</b>	<b>2</b>
Mittelwert	-	157,0
Standardabweichung	-	222,0
<b>Emtricitabin+Tenofovir N</b>	<b>20</b>	<b>4</b>
Mittelwert	+224,9	+230,5
Standardabweichung	217,5	161,1
<b>Lamivudin+Tenofovir N</b>	<b>6</b>	<b>2</b>
Mittelwert	+251,1	-
Standardabweichung	167,3	-
N: Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten n: Anzahl Patienten		

Tabelle 4-45: Subgruppenanalysen für „Immunologische Veränderung“ gemessen in CD4 Zellen/ $\mu$ L stratifiziert nach Baseline-Viruslast ( $\leq 100.000$  und  $> 100.000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml), Backbone Therapie und Geschlecht zu Woche 48 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

Studie TMC278-C213, N=36				
	männlich		weiblich	
	HIV-1-RNA-Kopien/ml			
Backbone-Therapie	$\leq 100.000$	$> 100.000$	$\leq 100.000$	$> 100.000$
<b>Alle N</b>	<b>11</b>	<b>5</b>	<b>17</b>	<b>3</b>
Mittelwert	+236,4	+184,4	+200,4	+104,7
Standardabweichung	233,4	173,5	191,6	181,3
<b>Lamivudin+Zidovudin N</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
Mittelwert	-	-	-	+157,0
Standardabweichung	-	-	-	+222,0
<b>Emtricitabin+Tenofovir N</b>	<b>7</b>	<b>3</b>	<b>13</b>	<b>1</b>
Mittelwert	+276,6	+307,3	+197,2	-
Standardabweichung	251,3	59,5	202,3	-
<b>Lamivudin+Tenofovir N</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>0</b>
Mittelwert	+221,3	-	+281,0	-
Standardabweichung	221,5	-	135,2	-
N: Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten n: Anzahl Patienten				

#### 4.3.2.3.1.5 Unerwünschte Ereignisse

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wurde mittels Subgruppenanalysen der Viruslast bei Baseline auf Konsistenz untersucht. Den cut-off Wert bildet eine Viruslast von  $\leq 100.000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml wie gemäß erweitertem Anwendungsgebiet vorgegeben. Die Ergebnisse werden jeweils mittels Anzahl der Ereignisse dargestellt. Die Subgruppenanalysen wurden nur für Angaben der Woche 48 durchgeführt.

Dargestellt werden jeweils Analysen zur Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und Studienabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse sowie unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse.

Tabelle 4-46: Subgruppenanalysen für „Gesamtrate unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach Baseline-Viruslast ( $\leq 100.000$  und  $> 100.000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml), und Backbone Therapie zu Woche 48 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

Studie TMC278-C213, N=36		
	HIV-1-RNA-Kopien/ml	
Backbone-Therapie	$\leq 100.000$	$> 100.000$
Alle N	28	8
Patienten mit mindestens 1 unerwünschtem Ereignis n (%)	27 (96,4 %)	8 (100,0 %)
<b>Lamivudin+Zidovudin N</b>	2	2
Patienten mit mindestens 1 unerwünschtem Ereignis n (%)	2 (100,0 %)	2 (100,0 %)
<b>Emtricitabin+Tenofovir N</b>	20	4
Patienten mit mindestens 1 unerwünschtem Ereignis n (%)	19 (95,0 %)	4 (100,0 %)
<b>Lamivudin+Tenofovir N</b>	6	2
Patienten mit mindestens 1 unerwünschtem Ereignis n (%)	6 (100,0 %)	2 (100,0 %)

N: Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten; n: Anzahl Patienten

Tabelle 4-47: Subgruppenanalysen für „Gesamtrate unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach Baseline-Viruslast ( $\leq 100.000$  und  $> 100.000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml), Backbone Therapie und Geschlecht zu Woche 48 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

Studie TMC278-C213, N=36				
	männlich		weiblich	
	HIV-1-RNA-Kopien/ml			
Backbone-Therapie	$\leq 100.000$	$> 100.000$	$\leq 100.000$	$> 100.000$
Alle N	11	5	17	3
Patienten mit mindestens 1 unerwünschtem Ereignis n (%)	11 (100,0 %)	5 (100,0 %)	16 (94,0 %)	3 (100,0 %)
<b>Lamivudin+Zidovudin N</b>	1	0	1	2
Patienten mit mindestens 1 unerwünschtem Ereignis n (%)	1 (100,0 %)	-	1 (100,0 %)	2 (100,0 %)
<b>Emtricitabin+Tenofovir N</b>	7	3	13	1
Patienten mit mindestens 1 unerwünschtem Ereignis n (%)	7 (100,0 %)	3 (100,0 %)	12 (92,0 %)	1 (100,0 %)
<b>Lamivudin+Tenofovir N</b>	3	2	3	0
Patienten mit mindestens 1 unerwünschtem Ereignis n (%)	3 (100,0 %)	2 (100,0 %)	3 (100,0 %)	-

N: Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten; n: Anzahl Patienten

Tabelle 4-48: Subgruppenanalysen für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach Baseline-Viruslast ( $\leq 100.000$  und  $> 100.000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml), und Backbone Therapie zu Woche 48 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

Studie TMC278-C213, N=36		
	HIV-1-RNA-Kopien/ml	
Backbone-Therapie	$\leq 100.000$	$> 100.000$
<b>Alle N</b>	<b>28</b>	<b>8</b>
Patienten mit mindestens 1 schwerwiegendem Ereignis n (%)	5 (17,9 %)	1 (12,5 %)
<b>Lamivudin+Zidovudin N</b>	<b>2</b>	<b>2</b>
Patienten mit mindestens 1 schwerwiegendem Ereignis n (%)	1 (50,0 %)	0 (0,0 %)
<b>Emtricitabin+Tenofovir N</b>	<b>20</b>	<b>4</b>
Patienten mit mindestens 1 schwerwiegendem Ereignis n (%)	3 (15,0 %)	0 (0,0 %)
<b>Lamivudin+Tenofovir N</b>	<b>6</b>	<b>2</b>
Patienten mit mindestens 1 schwerwiegendem Ereignis n (%)	1 (16,7 %)	1 (50,0 %)

N: Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten; n: Anzahl Patienten

Tabelle 4-49: Subgruppenanalysen für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ stratifiziert nach Baseline-Viruslast ( $\leq 100.000$  und  $> 100.000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml), Backbone Therapie und Geschlecht zu Woche 48 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

Studie TMC278-C213, N=36				
	männlich		weiblich	
	HIV-1-RNA-Kopien/ml			
Backbone-Therapie	$\leq 100.000$	$> 100.000$	$\leq 100.000$	$> 100.000$
<b>Alle N</b>	<b>11</b>	<b>5</b>	<b>17</b>	<b>3</b>
Patienten mit mindestens 1 schwerwiegendem Ereignis n (%)	1 (9,1 %)	1 (20,0 %)	4 (23,5 %)	0 (0,0 %)
<b>Lamivudin+Zidovudin N</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
Patienten mit mindestens 1 schwerwiegendem Ereignis n (%)	0 (0,0 %)	-	1 (100,0 %)	0 (0,0 %)
<b>Emtricitabin+Tenofovir N</b>	<b>7</b>	<b>3</b>	<b>13</b>	<b>1</b>
Patienten mit mindestens 1 schwerwiegendem Ereignis n (%)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	3 (23,1 %)	0 (0,0 %)



<b>Lamivudin+Tenofovir N</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>0</b>
Patienten mit mindestens 1 schwerwiegendem Ereignis n (%)	1 (33,3 %)	1 (50,0 %)	0 (0,0 %)	-
N: Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten n: Anzahl Patienten				

Tabelle 4-50: Subgruppenanalysen für „Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse“ stratifiziert nach Baseline-Viruslast ( $\leq 100.000$  und  $> 100.000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml), und Backbone-Therapie zu Woche 48 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

<b>Studie TMC278-C213, N=36</b>		
	<b>HIV-1-RNA-Kopien/ml</b>	
<b>Backbone-Therapie</b>	<b><math>\leq 100.000</math></b>	<b><math>&gt; 100.000</math></b>
<b>Alle N</b>	<b>28</b>	<b>8</b>
Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse n (%)	0 (0,0 %)	1 (12,5 %)
<b>Lamivudin+Zidovudin N</b>	<b>2</b>	<b>2</b>
Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse n (%)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
<b>Emtricitabin+Tenofovir N</b>	<b>20</b>	<b>4</b>
Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse n (%)	0 (0,0 %)	1 (25,0 %)
<b>Lamivudin+Tenofovir N</b>	<b>6</b>	<b>2</b>
Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse n (%)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
N: Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten n: Anzahl Patienten		

Tabelle 4-51: Subgruppenanalysen für „Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse“ stratifiziert nach Baseline-Viruslast ( $\leq 100.000$  und  $> 100.000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml), Backbone Therapie und Geschlecht zu Woche 48 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

Studie TMC278-C213, N=36				
	männlich		weiblich	
	HIV-1-RNA-Kopien/ml			
Backbone-Therapie	$\leq 100.000$	$> 100.000$	$\leq 100.000$	$> 100.000$
<b>Alle N</b>	<b>11</b>	<b>5</b>	<b>17</b>	<b>3</b>
Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse n (%)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (33,3 %)
<b>Lamivudin+Zidovudin N</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse n (%)	0 (0,0 %)	-	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
<b>Emtricitabin+Tenofovir N</b>	<b>7</b>	<b>3</b>	<b>13</b>	<b>1</b>
Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse n (%)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (100,0 %)
<b>Lamivudin+Tenofovir N</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>0</b>
Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse n (%)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	-

N: Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten  
n: Anzahl Patienten

Tabelle 4-52: Subgruppenanalysen für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Endpunkt basierend auf SOC)“ stratifiziert nach Baseline-Viruslast ( $\leq 100.000$  und  $> 100.000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml), und Backbone Therapie zu Woche 48 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

Studie TMC278-C213, N=36		
	HIV-1-RNA-Kopien/ml	
Backbone-Therapie	$\leq 100.000$	$> 100.000$
<b>Alle N</b>	<b>28</b>	<b>8</b>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems n (%)	5 (17,9 %)	1 (12,5 %)
Erkrankungen des Immunsystems n (%)	1 (3,6 %)	0 (0,0 %)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen n (%)	23 (82,1 %)	6 (75,0 %)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen n (%)	1 (3,6 %)	0 (0,0 %)
Psychiatrische Erkrankungen n (%)	7 (25,0 %)	1 (12,5 %)

Erkrankungen des Nervensystems n (%)	10 (35,7 %)	3 (37,5 %)
Leber- und Gallenerkrankungen n (%)	2 (7,1 %)	1 (12,5 %)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes n (%)	4 (14,3 %)	1 (12,5 %)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort n (%)	3 (10,7 %)	0 (0,0 %)
<b>Lamivudin+Zidovudin N</b>	<b>2</b>	<b>2</b>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems n (%)	-	-
Erkrankungen des Immunsystems n (%)	2 (100,0 %)	2 (100,0 %)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen n (%)	2 (100,0 %)	2 (100,0 %)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen n (%)	-	-
Psychiatrische Erkrankungen n (%)	1 (50,0 %)	0 (0,0 %)
Erkrankungen des Nervensystems n (%)	2 (100,0 %)	1 (50,0 %)
Leber- und Gallenerkrankungen n (%)	1 (50,0 %)	0 (0,0 %)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes n (%)	-	-
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort n (%)	-	-
<b>Emtricitabin+Tenofovir N</b>	<b>20</b>	<b>4</b>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems n (%)	4 (20,0 %)	1 (25,0 %)
Erkrankungen des Immunsystems n (%)	-	-
Infektionen und parasitäre Erkrankungen n (%)	19 (95,0 %)	3 (75,0 %)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen n (%)	1 (5,0 %)	0 (0,0 %)
Psychiatrische Erkrankungen n (%)	5 (25,0 %)	0 (0,0 %)
Erkrankungen des Nervensystems n (%)	6 (30,0 %)	1 (25,0 %)
Leber- und Gallenerkrankungen n (%)	1 (5,0 %)	1 (25,0 %)
Erkrankungen der Haut und des	2 (10,0 %)	1 (25,0 %)

Unterhautzellgewebes n (%)		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort n (%)	2 (10,0 %)	0 (0,0 %)
<b>Lamivudin+Tenofovir N</b>	<b>6</b>	<b>2</b>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems n (%)	1 (16,7 %)	0 (0,0 %)
Erkrankungen des Immunsystems n (%)	-	-
Infektionen und parasitäre Erkrankungen n (%)	2 (33,3 %)	1 (50,0 %)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen n (%)	-	-
Psychiatrische Erkrankungen n (%)	1 (16,7 %)	1 (50,0 %)
Erkrankungen des Nervensystems n (%)	2 (33,3 %)	1 (50,0 %)
Leber- und Gallenerkrankungen n (%)	-	-
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes n (%)	-	-
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort n (%)	1 (16,7 %)	0 (0,0 %)
N: Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patienten n: Anzahl Patienten		

Die Subgruppenanalysen für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ stratifiziert nach Baseline-Viruslast ( $\leq 100.000$  und  $> 100.000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml), Backbone Therapie und Geschlecht wird nicht dargestellt, da die Anzahlen in den einzelnen Kategorien zu gering sind, um interpretierbare Ergebnisse abzuleiten.

Bei der hier vorliegenden Studie TMC278-C213 handelt es sich eine einarmige Studie ohne Kontrollgruppe. Es ist daher nicht möglich, eventuelle Effektmodifikatoren zwischen zwei Interventionen im Sinne eines Interaktionstests nachzuweisen. Es kann lediglich überprüft werden, ob die Zugehörigkeit zu einer bestimmten Subgruppe einen Einfluss auf die Wirksamkeit der Therapie oder das Auftreten von Nebenwirkungen hat.

Bei der Interpretation der obigen Resultate für den Abschnitt sind zudem die kleinen Fallzahlen innerhalb der Subgruppen zu berücksichtigen.

#### 4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

*Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.*

In der Studie TMC278-C213 wurden Endpunkte zu Morbidität und zu unerwünschten Ereignissen untersucht und dargestellt. Die Endpunkte zur Erfassung der Morbidität umfassen die virologische Effektivität mit Angaben zum Anteil von Respondern und Patienten mit virologischem Versagen in Woche 24 und in Woche 48 sowie zur immunologischen Veränderung angegeben durch die Differenz der CD4 Zellanzahl zwischen Baseline-Werten und den Werten bei Woche 24 bzw. 48. Für den Endpunkt zu unerwünschten Ereignissen wurden die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse sowie unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse mittels Angabe der Anzahl der jeweiligen Ereignisse dargestellt.

##### **Endpunkt zur Morbidität - virologische Effektivität**

Ein virologisches Ansprechen definiert als Viruslast  $< 50$  HIV-1-RNA-Kopien/ml erreichten in Woche 48 72,2 % (n=26) der Patienten. Bei Definition des Ansprechens mit einer Viruslast von  $< 400$  HIV-1-RNA-Kopien/ml erreichten 75,0 % (n=27) der Patienten ein virologisches Ansprechen in Woche 48.

Der prozentuale Anteil der Patienten mit virologischem Versagen definiert mittels Viruslast  $\geq 50$  HIV-1-RNA-Kopien/ml beträgt in Woche 48 22,2 % (n=8). Für Patienten mit einem virologischen Versagen definiert als „Viruslast niemals unterdrückt“ beträgt der Anteil 11,1 % (n=4). Darüber hinaus zeigten 11,1 % (n=4) der Patienten einen Wiederanstieg der Viruslast.

Der prozentuale Anteil der Patienten mit virologischem Versagen definiert mittels Viruslast  $\geq 400$  HIV-1-RNA-Kopien/ml beträgt in Woche 48 19,4 % (n=7). Für Patienten mit einem virologischen Versagen definiert als „Viruslast niemals unterdrückt“ beträgt der Anteil 11,1 % (n=4). Darüber hinaus zeigten 8,3 % (n=3) der Patienten einen Wiederanstieg der Viruslast.

Die mediane Dauer bis zum Erreichen des virologischen Ansprechens (mittels Viruslast  $< 50$  HIV-1-RNA-Kopien/ml) betrug 11,4 Wochen.

##### **Endpunkt zur Morbidität - immunologischen Veränderung**

Die durchschnittliche Veränderung der Anzahl der CD4 Zellen/ $\mu$ l betrug in Woche 48 +201,2 mit einer Standardabweichung von 32,87 analysiert mittels ITT und imputierten Daten. Die Baseline-Anzahl betrug im Durchschnitt 426,6 Zellen/ $\mu$ l (SD 215,11). Für Woche 48 konnten

für Patienten, für die zu diesem Zeitpunkt Daten vorlagen, durchschnittlich +255,1 Zellen/ $\mu$ l (SD 36,12) gemessen werden (jeweils Mittelwert).

### **Endpunkte zu Unerwünschten Ereignissen**

Für 35 Patienten (97,2 %) wurde mindestens ein unerwünschtes Ereignis berichtet. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei 6 Patienten (16,7 %) auf und ein Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse wurde bei einem Patienten (2,8 %) berichtet. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse wurden in folgenden SOC berichtet: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (n=29; 80,6%), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (n=15; 41,7%), auffällige Ergebnisse von Blutuntersuchungen (n=14; 38,9%) und Erkrankungen des Nervensystems (n=13; 36,1%).

Die häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse waren Influenza (n=15; 41,7 %), Infektionen der oberen Atemwege (n=8; 22,2 %), Husten (n=8; 22,2%), Reduktion des Kortisolspiegels (n=7; 19,4 %), Depression (n=7; 19,4 %) und Kopfschmerzen (n=7; 19,4 %).

### **Subgruppenanalysen**

Für die Endpunkte zu Morbidität und unerwünschten Ereignissen wurden Subgruppenanalysen bezüglich der Viruslast bei Baseline auf Konsistenz untersucht. Den cut-off Wert bildet eine Viruslast von  $\leq 100.000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml, wie gemäß erweitertem Anwendungsgebiet vorgegeben. Als cut-off Wert für die Nachweisgrenze zur Viruslast wurde für alle Subgruppenanalysen  $< 50$  HIV-1-RNA-Kopien/ml gewählt. Weitere Unterteilungen der Subgruppen fanden mittels der Kriterien Backbone Therapie und Geschlecht statt.

Die getrennte Betrachtung der Ergebnisse bezüglich der Ausgangs-Viruslast von  $\leq 100.000$  und  $> 100.000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml zeigte einen höheren Anteil der Gesamtpatientenanzahl für die Ausgangs-Viruslast von  $\leq 100.000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml, die als Responder gelten (78,6 %). Unter den männlichen Studienteilnehmern zeigte sich bei einer Ausgangs-Viruslast von  $\leq 100.000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml im Vergleich zu den weiblichen Studienteilnehmern statistisch ein höherer Responderanteil (90,9 % vs. 70,6 %). Dies ist jedoch aufgrund der sehr kleinen Fallzahl mit Vorsicht zu interpretieren. Eine geschlechterspezifische, unterschiedliche Wirkweise von Rilpivirin kann aus den vorliegenden Daten nicht geschlussfolgert werden. Ein virologisches Versagen trat bei einer Ausgangs-Viruslast von  $\leq 100.000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml in einem geringeren Ausmaß auf als bei einer Ausgangs-Viruslast  $> 100.000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml. Die Betrachtung der Untergruppierung nach Geschlecht zeigt für diese kleine Gruppe vergleichbare Ergebnisse. Auch für den Endpunkt Veränderung der CD4 Zellanzahl/ $\mu$ l ergibt sich eine vergleichsweise bessere Reduktion für die Subgruppe der Ausgangs-Viruslast von  $\leq 100.000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml zu Ausgangs-Viruslast von  $> 100.000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml.

Für die Unterscheidung nach Backbone Therapie und Geschlecht können keine qualitativen Aussagen getroffen werden, da die Patientenanzahl in den drei Gruppen jeweils zu gering ist.

Bei der Interpretation der beschriebenen Resultate sind zudem die kleinen Fallzahlen innerhalb der Subgruppen zu berücksichtigen.

#### **4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens**

##### **4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

*Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.*

Die im vorliegenden Dossier zur Bewertung vorliegende Studie TMC278-C213, die Rilpivirin bei Kindern und Jugendlichen von  $\geq 12$  bis  $< 18$  Jahren mit einer unbehandelten HIV-1 Infektion hinsichtlich Pharmakokinetik, Sicherheit und Wirksamkeit untersucht, weist ein einarmiges, unverblindetes Studiendesign auf. Ein Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie Efavirenz in Kombination mit den zwei NRTI Abacavir und Lamivudin findet demgemäß nicht statt. Gemäß den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA (2. Abschnitt, 2. Titel, § 7 Absatz 3) ist die Studie der Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) zuzuordnen. Damit sind auch die Ergebnisse der Studie einem niedrigen Evidenzlevel zuzurechnen.

Ungeachtet der geringen Evidenzstufe der Studie wurde die Indikationserweiterung für Rilpivirin von ausschließlich Erwachsenen  $\geq 18$  Jahren auf Kinder und Jugendliche von  $\geq 12$  bis  $< 18$  Jahren aufgrund der Ergebnisse der Studie von der EMA zugelassen (27).

Die Ergebnisse sind trotz des geringen Evidenzlevels gemäß der Angaben der Richtlinie der EMA zur klinischen Entwicklung von Arzneimitteln zur Behandlung der HIV Infektion bei Kindern und Jugendlichen zu berücksichtigen, da ein Nachweis der antiviralen Effektivität speziell bei Kindern nicht unbedingt erforderlich ist. Es wird angenommen, dass die Relation von Pharmakokinetik und Pharmakodynamik eines antiviralen Arzneimittels annähernd ähnlich für jedes Alter eines HIV Patienten einzuschätzen ist. Demzufolge sollen auch Studiendaten, die in einer erwachsenen Population erhoben wurden, berücksichtigt werden (4).

In der Richtlinie der EMA sowie in Leitlinien zur Behandlung der HIV-1 Infektion bei Kindern und Jugendlichen (bspw. die europäische PENTA Leitlinie, Leitlinie der deutschen AIDS Gesellschaft, Leitlinie des National Institutes of Health (14, 28, 29)) können Therapieempfehlungen nur mit niedrigem Evidenzgrad ausgesprochen werden. Der Grund dafür ist die geringe Anzahl an unbehandelten Kindern und Jugendlichen mit diagnostizierter HIV-1 Infektion, die nicht ausreichend ist, um valide Daten für Leitlinienempfehlungen mit hohem Evidenzgrad zu generieren.

#### **4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß**

*Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.*

*Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.*

*Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):*

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

*Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.*

In der Studie zeigten sich folgende Ergebnisse zu den Endpunkten Morbidität und unerwünschte Ereignisse:



<b>Studie TMC278-C213</b>			
<b>Endpunkt</b>	<b>Parameter</b>	<b>Ergebnis Woche 48 (ITT)</b>	
<b>Morbidität (N=36)</b>			
Virologische Effektivität - virologisches Ansprechen (Viruslast < 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml)	Anzahl und Anteil Patienten	26 (72,2 %)	
Mediane Dauer bis zum Erreichen des virologischen Ansprechens (Viruslast < 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml)	Wochen	11,4	
Virologische Effektivität - virologisches Versagen (Viruslast ≥ 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml)	Anzahl und Anteil Patienten	10 (27,8%)*	
Immunologischen Veränderung Veränderung der Anzahl der CD4 Zellen/µl in Woche 48 gegenüber Baseline	Differenz MW Anzahl	+201,2	
<b>Unerwünschte Ereignisse (N=36)</b>			
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	Anzahl und Anteil Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	35 (97,2 %)	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse/  Gestorben aufgrund unerwünschter Ereignisse	Anzahl und Anteil Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis /  Anzahl und Anteil Patienten	6 (16,7 %)  0 (0 %)	
Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	Anzahl und Anteil Patienten	1 (2,8 %)	
Häufigste unerwünschten Ereignisse	Systemorganklasse	Infektionen und parasitäre Erkrankungen: 29 (80,6 %) Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: 15 (41,7 %) Auffällige Ergebnisse von Blutuntersuchungen: 14 (38,9 %) Erkrankungen des Nervensystems: 13 (36,1 %)	
<b>Subgruppenanalysen (N=36)</b>			
Virologische Effektivität - virologisches Ansprechen (Viruslast < 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml): Ausgangs-Viruslast von ≤ <b>100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml</b>	Anteil	≤100.000	>100.000
		Gesamt	78,6 %
Virologische Effektivität - virologisches Ansprechen		Männlich	
		90,9 %	70,6 %

(Viruslast < 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml): Ausgangs-Viruslast von > <b>100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml</b>		Weiblich	
		70,6 %	33,3 %
		Für die Unterscheidung nach Backbone Therapie können keine Aussagen getroffen werden, da die Patientenzahl in den Gruppen zu gering ist.	
Immunologischen Veränderung (Veränderung der Anzahl der CD4 Zellen/ $\mu$ l): Ausgangs-Viruslast von $\leq$ <b>100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml</b>  Immunologischen Veränderung (Veränderung der Anzahl der CD4 Zellen/ $\mu$ l): Ausgangs-Viruslast von > <b>100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml</b> <sup>2+</sup>	Differenz MW Anzahl	$\leq 100.000$	$> 100.000$
		Gesamt	
		+214,50	+154,50
		Männlich	
		+236,36	+184,40
		Weiblich	
		+200,35	+104,67
		Die Ergebnisse für die Subgruppen zeigen kongruente Ergebnisse zu der Basisanalyse	
Unerwünschte Ereignisse: Ausgangs-Viruslast von $\leq$ <b>100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml</b>  Unerwünschte Ereignisse: Ausgangs-Viruslast von > <b>100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml</b>	–	Die Ergebnisse für die Subgruppen zu unerwünschten Ereignissen zeigen kongruente Ergebnisse zu der Basisanalyse	

Für den Nachweis eines medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Rilpivirin zur Behandlung von Infektionen mit HIV-1 bei antiretroviral nicht vorbehandelten Kindern und Jugendlichen von  $\geq 12$  bis  $< 18$  Jahren mit einer Viruslast von  $\leq 100.000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml im Vergleich zu Efavirenz im Rahmen einer HIV-Therapie jeweils in Kombination mit den zwei NRTI Abacavir und Lamivudin liegen keine Daten von vergleichenden Studien vor.

Ein Zusatznutzen kann demgemäß, basierend auf Randomized Controlled Trials (RCT), nicht quantifiziert werden.

Unter Bezugnahme auf die EMA Richtlinien zur klinischen Entwicklung von Arzneimitteln zur Behandlung der HIV-1 Infektion bei Kindern und Jugendlichen sind eine Berücksichtigung der Wirksamkeit, Sicherheit und des medizinischen Zusatznutzens von Rilpivirin in der bereits bewerteten Indikation „Infektion mit HIV-1 bei antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten“ und eine Berücksichtigung von Daten aus Studien mit geringer Evidenz heranzuziehen.

Aus diesen Gründen können zum Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von Rilpivirin in der Indikation Infektionen mit HIV-1 bei antiretroviral nicht vorbehandelten Kindern und

Jugendlichen von  $\geq 12$  bis  $< 18$  Jahren mit einer Viruslast von  $\leq 100.000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml Daten aus einer einarmigen Studie herangezogen werden, die für das vorliegende Dossier identifiziert und bewertet wurde.

#### **4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht**

*Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-53: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

<b>Bezeichnung der Patientengruppen</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
Kinder und Jugendliche von $\geq 12$ bis $< 18$ Jahren	Nicht quantifizierbar

#### **4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte**

##### **4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche**

*Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.*

Nicht relevant, da keine indirekten Vergleiche durchgeführt wurden.

##### **4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen**

*Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.*

Studien, die zum Nachweis der Wirksamkeit von antiretroviralen Therapien für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen durchgeführt wurden, beschränken sich in der Regel auf eine geringe Patientenzahl. Der Grund liegt in den wenigen Kindern und

Jugendlichen, die in diesem Alter ( $\geq 12$  bis  $< 18$  Jahren) mit einer Neuinfektion von HIV-1 diagnostiziert werden und noch keine ART erhalten haben.

Basierend auf den Ergebnissen von Studien, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von ART bei Erwachsenen mit hoher Evidenz bereits nachgewiesen haben, werden die Studien zu ART bei Kindern und Jugendlichen in erster Linie durchgeführt, um die Pharmakokinetik und Sicherheit in dieser Population zu untersuchen, mit der bei Erwachsenen zu vergleichen und die Dosierung eventuell anzupassen.

In einer zusammenfassenden Darstellung von Studien zur Anwendung von Efavirenz bei Kindern und Jugendlichen ist zu entnehmen, dass von 11 Studien nur ein RCT durchgeführt wurde, dessen Datenerfassung für den primären Endpunkt über einen Zeitraum von 5 Jahren lief. Die übrigen Studien sind einarmige Studien, die eine geringe Patientenzahl aufweisen (8 bis 51) (30). Aufgrund der geringen verfügbaren Patientenzahl in der Indikation und aufgrund des primären Ziels der Untersuchung der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik wurden diese Studien als einarmige open-label Studien durchgeführt. Aufgrund des Nachweises einer vergleichbaren Sicherheit und Pharmakokinetik bei Kindern und Jugendlichen und Erwachsenen anhand von Studien mit einarmigem open-label Design wurden so die Anwendungsgebiete von Efavirenz und Dolutegravir von einer Erwachsenenpopulation auch ohne RCTs auf die Population von Kindern und Jugendlichen erweitert (31, 32).

Die im vorliegenden Dossier bewertete Studie ist ebenfalls eine einarmige open-label Studie, die neben der Wirksamkeit und Sicherheit die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Rilpivirin bei der Anwendung von Kindern und Jugendlichen mit einer unbehandelten HIV-1 Infektion im Alter von  $\geq 12$  bis  $< 18$  Jahren beurteilt. Die Ergebnisse sind trotz des geringen Evidenzlevels gemäß der Angaben der Richtlinie der EMA zur klinischen Entwicklung von Arzneimitteln zur Behandlung der HIV Infektion bei Kindern und Jugendlichen zu berücksichtigen, da ein Nachweis der antiviralen Effektivität speziell bei Kindern nicht unbedingt erforderlich ist. Es wird angenommen, dass die Relation von Pharmakokinetik und Pharmakodynamik eines antiviralen Arzneimittels annähernd ähnlich für jedes Alter eines HIV Patienten einzuschätzen ist. Demzufolge sollen auch Studiendaten, die in einer erwachsenen Population erhoben wurden, berücksichtigt werden (4).

In der Richtlinie der EMA sowie in Leitlinien zur Behandlung der HIV Infektion bei Kindern und Jugendlichen (bbspw. die europäische PENTA Leitlinie, Leitlinie der deutschen AIDS Gesellschaft, Leitlinie des National Institutes of Health) können Empfehlungen zur Therapie nicht mit hoher Evidenz ausgesprochen werden (14, 28, 29)

#### 4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

*Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.*

Nicht relevant

#### 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 0). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>13</sup>, Molenberghs 2010<sup>14</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>15</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>16</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

<sup>13</sup> Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

<sup>14</sup> Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

<sup>15</sup> Burzykowski T, Buyse M: *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

<sup>16</sup> Weir CJ, Walley RJ: *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

*Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.*

Nicht zutreffend.

#### **4.6 Liste der eingeschlossenen Studien**

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Janssen Research & Development. Clinical Study Report Week 48 Analysis. A Phase II, open-label, single arm trial to evaluate the pharmacokinetics, safety, tolerability, and antiviral activity of TMC278 in antiretroviral-naïve HIV-1 infected adolescents aged 12 to <18 years. TMC278-TiDP38-C213. Protocol TMC278-TiDP38-C213; Phase 2. TMC278 (rilpivirine). EudraCT Number: 2008-001696-30. 18. Dezember 2014.

#### **4.7 Referenzliste**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. European Commission: Community register of medicinal products for human use. Product information EDURANT. Anhang I. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20151120133490/anx\\_133490\\_de.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20151120133490/anx_133490_de.pdf) [eingesehen am 04.12.2015]. 2015.
2. Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Rilpivirin. 05.Juli 2012 BANz AT 24.08.2012 B2. 2012.
3. European Medicines Agency. Guideline on the Clinical Development of Medicinal Products for the Treatment of HIV Infection. Doc. Ref. EMEA/CPMP/EWP/633/02 Revision 2. 2008.

4. European Medicines Agency. Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection. Draft 19 September 2013. EMEA/CPMP/EWP/633/02; Rev 3. 2013.
5. Böger RH. Endpunkte klinischer Studien: Surrogatparameter oder “harte klinische Endpunkte”? Internist. 2002;43(4):493-7.
6. Gilbert PB, DeGruttola V, Hammer SM, Kuritzkes DR. Virologic and regimen termination surrogate end points in AIDS clinical trials. *Jama*. 2001;285(6):777-84.
7. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC). Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet (London, England)*. 2008;372(9635):293-9.
8. Lohse N, Hansen AB, Gerstoft J, Obel N. Improved survival in HIV-infected persons: consequences and perspectives. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2007;60(3):461-3.
9. Nakagawa F, Lodwick RK, Smith CJ, Smith R, Cambiano V, Lundgren JD, et al. Projected life expectancy of people with HIV according to timing of diagnosis. *AIDS (London, England)*. 2012;26(3):335-43.
10. Murray JS, Elashoff MR, Iacono-Connors LC, Cvetkovich TA, Struble KA. The use of plasma HIV RNA as a study endpoint in efficacy trials of antiretroviral drugs. *AIDS (London, England)*. 1999;13(7):797-804.
11. Hughes MD, Johnson VA, Hirsch MS, Bremer JW, Elbeik T, Erice A, et al. Monitoring plasma HIV-1 RNA levels in addition to CD4+ lymphocyte count improves assessment of antiretroviral therapeutic response. ACTG 241 Protocol Virology Substudy Team. *Annals of internal medicine*. 1997;126(12):929-38.
12. Marschner IC, Collier AC, Coombs RW, D'Aquila RT, DeGruttola V, Fischl MA, et al. Use of changes in plasma levels of human immunodeficiency virus type 1 RNA to assess the clinical benefit of antiretroviral therapy. *The Journal of infectious diseases*. 1998;177(1):40-7.
13. Thiebaut R, Morlat P, Jacqmin-Gadda H, Neau D, Mercie P, Dabis F, et al. Clinical progression of HIV-1 infection according to the viral response during the first year of antiretroviral treatment. Groupe d'Epidemiologie du SIDA en Aquitaine (GECSA). *AIDS (London, England)*. 2000;14(8):971-8.
14. Deutsche AIDS-Gesellschaft. Leitlinien zur antiretroviralen Therapie bei Kindern und Jugendlichen. AWMF Register Nr.: 048-011. Version 03\_2013 vom 17.03.2013.
15. Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*. 1983;220(4599):868-71.
16. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry: Antiretroviral Drugs Using Plasma HIV RNA Measurements — Clinical Considerations for Accelerated and Traditional Approval. 2002.
17. Janssen-Cilag International NV. SmPC Edurant (Rilpivirin). März 2014.
18. Janssen Cilag Janssen-Cilag International NV. Data on file. Subgruppenanalysen Modul 4. November 2015.
19. Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM.NutzenV Beratungsanforderung 2015-B-121. Rilpivirin zur Behandlung der HIV-Infektion. 27.10.2015.
20. Gartlehner G, Moore CG. Direct versus indirect comparisons: a summary of the evidence. *Int J Technol Assess Health Care*. 2008;24(2):170-7.

21. Sutton A, Ades AE, Cooper N, Abrams K. Use of indirect and mixed treatment comparisons for technology assessment. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(9):753-67.
22. Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DG. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ*. 2009;338:b1147.
23. Salanti G, Marinho V, Higgins JPT. A case study of multiple-treatments meta-analysis demonstrates that covariates should be considered. *J Clin Epidemiol*. 2009;62(8):857-64.
24. ClinicalTrials.gov. NCT00799864. A Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, Tolerability, and Antiviral Efficacy of Rilpivirine (TMC278) in Human Immunodeficiency Virus Infected Adolescents and Children Aged Greater Than or Equal to 6 Years. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00799864> [eingesehen am 12.11.2015].
25. EU Clinical Trials Register. EudraCT Number: 2008-001696-30. Sponsor's Protocol Code Number: TMC278-TiDP38-C213. A Phase II, open label, single arm trial to evaluate the pharmacokinetics, safety, tolerability, and antiviral activity of TMC278 in antiretroviral-naïve HIV-1 infected adolescents aged 12 to < 18 years. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-001696-30/ES> .[eingesehen am 12.11.2015].
26. Janssen Research & Development. Clinical Study Report Week 48 Analysis. A Phase II, open-label, single arm trial to evaluate the pharmacokinetics, safety, tolerability, and antiviral activity of TMC278 in antiretroviral-naïve HIV-1 infected adolescents aged 12 to <18 years. TMC278-TiDP38-C213. Protocol TMC278-TiDP38-C213; Phase 2. TMC278 (rilpivirine). EudraCT Number: 2008-001696-30. 18.Dezember 2014.
27. European Medicine Agency (EMA). Summary of opinion (post authorisation). EMA/CHMP/679659/2015. Edurant Rilpivirine. 2015.
28. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf> [abgerufen am 20.11.2015].
29. Bamford A, Turkova A, Lyall H, Foster C, Klein N, Bastiaans D, et al. Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) guidelines for treatment of paediatric HIV-1 infection 2015: optimizing health in preparation for adult life. *HIV medicine*. 2015.
30. Larru B, Eby J, Lowenthal ED. Antiretroviral treatment in HIV-1 infected pediatric patients: focus on efavirenz. *Pediatric health, medicine and therapeutics*. 2014;5:29-42.
31. Bristol-Myers Squibb P. SmPC Sustiva (Efavirenz). 2015:1-18.
32. ViiV Healthcare GmbH. SmPC Tivicay (Dolutegravir) 2015:1-13.



**Anhang 4-A Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010	
<b>Zeitsegment</b>	1980 to 2010 week 50	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>17</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab.ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab.ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab.ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

<sup>17</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

**Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	DIMDI	
<b>Datum der Suche</b>	12.11.2015	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Beschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Keine Filter angewendet	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
12	4 AND 8 AND 11	20
11	9 OR 10	693918
10	FT=ADOLESCENT++	360066
9	FT=CHILD++	516908
8	5 OR 6 OR 7	1086
7	FT=EDURANT	73
6	FT=TMC278	75
5	FT=RILPIVIRINE	1084
4	2 OR 3	58584
3	CT D ("HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS"; "HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS (HIV)"; "HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS 1")	58584
2	CT D ("HIV"; "HIV 1")	58582
1	Datenbankauswahl: EA08	7891324

<b>Datenbankname</b>	Cochrane	
<b>Suchoberfläche</b>	DIMDI	
<b>Datum der Suche</b>	12.11.2015	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Beschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Keine Filter angewendet	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
12	4 AND 8 AND 11	8
11	9 OR 10	119559
10	FT=ADOLESCENT##	86784
9	FT=CHILD##	59808
8	5 OR 6 OR 7	68
7	FT=EDURANT	0
6	FT=TMC278	17
5	FT=RILPIVIRINE	63
4	2 OR 3	2374
3	CT D ("HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS TYPE 1"; "HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUSES")	2374
2	CT=("HIV"; "HIV 01")	2374
1	Datenbankauswahl: CCTR93	876742

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE	
<b>Suchoberfläche</b>	DIMDI	
<b>Datum der Suche</b>	12.11.2015	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Beschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Keine Filter angewendet	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
13	4 AND 9 AND 12	15
12	10 OR 11	2663369
11	FT=ADOLESCENT##	1714487
10	FT=CHILD##	1751472
9	6 OR 7 OR 8	339
8	FT=EDURANT	5
7	FT=TMC278	54
6	FT=RILPIVIRINE	334
4	2 OR 3	84426
3	CT D ("HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS TYPE 1"; "HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUSES")	84426
2	CT=("HIV"; "HIV 01")	83449
1	Datenbankauswahl: ME60	25424563

#### **Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht relevant

#### **Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Die Einschlusskriterien für die Recherche beinhaltet keine Einschränkung bezüglich des Studiendesigns. Es wurde daher nicht speziell nach einem bestimmten Studientyp recherchiert. Die oben angegebene Suchstrategie (Anhang 4-A) beinhaltet deswegen auch die Recherche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien.

#### **Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Die Einschlusskriterien für die Recherche beinhaltet keine Einschränkung bezüglich des Studiendesigns. Es wurde daher nicht speziell nach einem bestimmten Studientyp recherchiert. Die oben angegebene Suchstrategie (Anhang 4-A) beinhaltet deswegen auch die Recherche nach weiteren Untersuchungen.

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010
<b>Suchstrategie</b>	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
<b>Treffer</b>	23

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced">https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced</a>
<b>Datum der Suche</b>	12.11.2015
<b>Suchstrategie</b>	Rilpivirine OR TCM278 OR Edurant; Additional Criteria: Child (birth-17)
<b>Treffer</b>	4

<b>Studienregister</b>	EU-RCT
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search</a>
<b>Datum der Suche</b>	12.11.2015
<b>Suchstrategie</b>	Rilpivirine OR TCM278 OR Edurant; Selected Age Range: Adolescent
<b>Treffer</b>	1

<b>Studienregister</b>	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx</a>
<b>Datum der Suche</b>	12.11.2015
<b>Suchstrategie</b>	Title: Child* OR Adolescent* Condition: HIV Intervention: Rilpivirine OR TCM278 OR Edurant
<b>Treffer</b>	0

<b>Studienregister</b>	PharmNet.Bund
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.pharmnet-bund.de">http://www.pharmnet-bund.de</a>
<b>Datum der Suche</b>	12.11.2015
<b>Suchstrategie</b>	Active substance: Rilpivirine OR TCM278 OR Edurant Trial population – age span: Under eighteen – Children, Adolescent
<b>Treffer</b>	0

#### **Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht relevant

#### **Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Die Einschlusskriterien für die Recherche beinhaltet keine Einschränkung bezüglich des Studiendesigns. Es wurde daher nicht speziell nach einem bestimmten Studientyp recherchiert. Die oben angegebene Suchstrategie (Anhang 4-B) beinhaltet deswegen auch die Recherche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien.

#### **Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Die Einschlusskriterien für die Recherche beinhaltet keine Einschränkung bezüglich des Studiendesigns. Es wurde daher nicht speziell nach einem bestimmten Studientyp recherchiert. Die oben angegebene Suchstrategie (Anhang 4-B) beinhaltet deswegen auch die Recherche nach weiteren Untersuchungen.

### **Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)**

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### **Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Quelle	Ausschlussgrund
Rojas Sanchez P, de Mulder M, Fernandez-Cooke E, Prieto L, Rojo P, Jimenez de Ory S, et al. Clinical and virologic follow-up in perinatally HIV-1-infected children and adolescents in Madrid with triple-class antiretroviral drug-resistant viruses. <i>Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases</i> . 2015;21(6):605 e1-9.	Nicht E3

#### **Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht relevant

#### **Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht relevant

#### **Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Siehe Anhang 4-C2

**Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)**

*Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.*

**Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Nicht relevant

**Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht relevant

**Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht relevant

**Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht relevant



**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-54 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-54 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-54 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TMC278-C213

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Phase II-Studie zu Rilpivirin (RPV) in der Behandlung von nicht vorbehandelten HIV-1 Patienten im Alter von $\geq 12$ bis $< 18$ Jahren bzgl. Pharmakokinetik, Sicherheit und Wirksamkeit
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Einarmig, open-label, Phase-II
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Änderung 1 (5. August 2009)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Änderung der Withdrawal-Kriterien in Bezug auf VF, Widerruf der Zustimmung und Grad 3 oder 4 der Glukoseerhöhung</li> <li>• Änderung des Einschlusskriteriums minimales Körpergewicht für den Einschluss von mindestens 40 kg auf mindestens 32 kg</li> <li>• Korrektur eines Fehlers in der NNRTI-Liste der Ausschlusskriterien</li> <li>• Hinzufügen der Auswertungen von 17-OH-Progesteron, Aldosteron, FSH, LH, Progesteron, Androstendion, DHEAS in Woche 12 und 24 und Messungen der CD4 Zellanzahl in Woche 12</li> <li>• Entfernung des ACTH-Tests, der im Fall von Withdrawals bei Schwangerschaft und sinkender Häufigkeit der Messung der Körpergröße durchgeführt wird</li> <li>• Änderung der Terminologie: glomeruläre Filtrationsrate (GFR) anstatt Kreatinin-Clearance</li> <li>• Reduktion der gesamten Menge an Blutabnahmen über die Studienzeit</li> <li>• Aktualisierung der Richtlinien zum Sicherheitsmonitoring in Fällen von Anzeichen/Symptomen einer Nebenniereninsuffizienz</li> <li>• Hinzufügen von Follow-up-Visiten, notwendig im</li> </ul>

		<p>Fall von anhaltenden UE in Woche 48 oder frühem Withdrawal, und in erweiterter Behandlungsperiode von 4 Jahren nach Woche 48</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Spezifikation, dass das IDMC keine Repräsentanten des Sponsors, sondern nur externe Experten einschließt</li> </ul> <p>Änderung 2 (20. Mai 2010)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hinzufügen einer Option für Studienteilnehmer, bei Bedarf auf eine gewichts-adjustierte Dosis umzusteigen; und auf TDF und FTC als vom Prüfarzt ausgewählte Backbone Therapie</li> </ul> <p>Änderung 3 (29. Juni 2011)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hinzufügen von Studienteil 1b vor dem Beginn von Teil 2</li> <li>• Änderung des Einschlusskriteriums im Bezug auf die Plasma-Viruslast zu Baseline für Teil 1b und Teil 2 der Studie von <math>\geq 500</math> HIV-1-RNA-Kopien/ml aber <math>\leq 100.000</math> HIV-1-RNA-Kopien/ml</li> <li>• Hinzufügen der Option, den Screening-Zeitraum zu verlängern</li> <li>• Hinzufügen der Beratung zur Behandlungs-Adhärenz und Überprüfung der Adhärenz, wenn möglich bei jeder Visite; und Hinzufügen von NRTI-Kombinationen, anderen als ABC/3TC, AZT/3TC und TDF/FTC</li> <li>• Aktualisierung der Zeitpunkte für statistische Analysen</li> <li>• Hinzufügen der erweiterten Behandlungsperiode von 4 Jahren nach Woche 48</li> </ul> <p>Änderung 4 (2. Februar 2012)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hinzufügen einer FDA Snapshot-Analyse als sekundäre Effizienzanalyse</li> <li>• Änderung des Zeitpunkts für die Analyse nach 12 Wochen von „wenn alle Teilnehmer 12 Wochen Behandlung erhalten oder diese vorher abgebrochen haben“ zu „wenn alle Teilnehmer aus Teil 1a und Teil 1b der Studie 12 Wochen Behandlung erhalten oder diese vorher abgebrochen haben“</li> </ul> <p>Änderung 5 (29. August 2013)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Änderung der Resistenztestung von Genotyp und Phänotyp</li> <li>• Entfernen einer explorativen Analyse zum virologischen Ansprechen und der Änderung der CD4 Zellzahl aus den statistischen Methoden</li> <li>• Änderung der Bearbeitungszeit für den Fragebogen zur Adhärenz; und Entfernen dieser Bewertung in Woche 240</li> </ul> <p>Änderung 1 und 2 wurden vor dem Beginn jeglicher studienbezogenen Aktivität vorgenommen</p>
4	Probanden / Patienten	

4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alter von <math>\geq 12</math> bis <math>&lt; 18</math> Jahren, männlich oder weiblich</li> <li>- Körpergewicht <math>\geq 32</math> kg</li> <li>- Informierte Teilnehmer mit nachgewiesener HIV-1 Infektion</li> <li>- Teilnehmer gewillt und fähig zu Einverständniserklärung zur Studie. Im Fall von Teilnehmern im Alter unter dem cut-off Punkt zur Einwilligung (entsprechend der lokalen Bedingungen), mussten die Eltern/Erziehungsberechtigten fähig und gewillt sein, die Einverständniserklärung zu geben; die Teilnehmer wurden über die Studie informiert und wurden um Einwilligung gebeten</li> <li>- Nicht vorbehandelt bzgl. therapeutischem HIV Impfstoff oder einem ARV vor dem Screening, mit Ausnahme von einer einzigen Dosis Nevirapin (NVP) zur Prävention der Mutter-Kind-Transmission</li> <li>- Viruslast beim Screening <math>\geq 500</math> HIV-1-RNA-Kopien/ml aber <math>\leq 100.000</math> Kopien/ml für Teil 1b und Teil 2 der Studie. Für Teil 1a <math>\geq 5.000</math> Kopien/ml gestattet</li> <li>- Ergebnisse des HIV-1 Genotyp Screenings zeigten Sensitivität für die ausgewählten NRTI</li> <li>- Teilnehmer waren fähig, die Rilpivirin Tablette im Ganzen zu schlucken</li> <li>- Einverständnis (im Fall von Teilnehmern im Alter unter dem cut-off Punkt durch die Eltern/Erziehungsberechtigten) vor der Baseline-Untersuchung keine ARV-Therapie zu beginnen</li> </ul> <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dokumentierter genotypischer Nachweis einer NRTI Resistenz beim Screening oder durch historische Daten in den Originaldokumenten</li> <li>- Einnahme nicht gestatteter Begleitmedikation innerhalb 4 Wochen vor Baseline-Untersuchung</li> <li>- Jeglicher Umstand (inklusive Alkohol- und Drogenkonsum) der, nach der Meinung des Prüfarztes, die Sicherheit des Patienten oder seine Befolgung des Studienprotokolls gefährdet hätte</li> <li>- Lebenserwartung weniger als 6 Monate</li> <li>- Aktive AIDS definierende Erkrankung (Kategorie C, Kondition nach Centers for Disease Control (CDC) Classification System for HIV Infection, 1993)</li> <li>- Jegliche klinisch signifikante Erkrankung (z.B. Pankreatitis, kardiale Dysfunktion, aktive und signifikante psychiatrische Störung, klinischer Verdacht auf Niereninsuffizienz, Leberfunktionsstörung) oder Befunde während des Screenings oder in der medizinischen Vorgeschichte</li> </ul>
----	--	---

		<p>oder der ärztlichen Untersuchung, die in der Meinung des Prüfarztes, das Resultat der Studie beeinträchtigt hätten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Diagnostizierte klinisch signifikante Allergie oder Hypersensitivität gegenüber einer Komponente von Rilpivirin oder ausgewählten NRTI; im letzten Fall wurde der andere NRTI ausgewählt</li> <li>- Schwangeres oder stillendes Mädchen</li> <li>- Heterosexuell aktive, gebärfähige Mädchen ohne Praktizieren effektiver Verhütungsmethoden oder nicht bereit ab Screening 30 Tage nach letzter Einnahme der Studienmedikation diese Verhütungsmethode fortzuführen</li> <li>- Heterosexuell aktive Jungen ohne Praktizieren effektiver Verhütungsmethoden oder nicht bereit ab Screening 30 Tage nach letzter Einnahme der Studienmedikation diese Verhütungsmethode fortzuführen</li> <li>- Jeglicher Grad 3 oder 4 Labortoxizität gemäß des Division of AIDS (DAIDS) Graduierungsverzeichnisses, außer: <ul style="list-style-type: none"> <li>o Grad 3 Absolutzahl Neutrophile</li> <li>o Grad 3 Blutplättchen</li> <li>o Grad 3 Glukoseanstieg bei Diabetes</li> <li>o Asymptomatischer Grad 3 pankreatischer Amylase Anstieg</li> <li>o Asymptomatischer Grad 3 Triglyzeride/Cholesterol (einschließlich Lipoprotein-Cholesterol niedriger Dichte (LDL))/Glukoseanstieg</li> <li>o Asymptomatischer Grad 4 Triglyzeridanstieg</li> </ul> </li> <li>- Aktive Tuberkulose und/oder Behandlung einer Tuberkulose zum Zeitpunkt des Screenings</li> <li>- Patient hatte einen oder mehrere der folgenden Risikofaktoren für eine QTc-Verlängerung: <ul style="list-style-type: none"> <li>o Bestätigte Verlängerung des QT/QTc Intervalls</li> <li>o Pathologische Q-Wellen</li> <li>o Evidenz einer ventrikulären vorzeitigen Erregung</li> <li>o Elektrokardiografische Evidenz eines vollständigen oder unvollständigen Linksschenkelblocks oder Rechtsschenkelblocks</li> <li>o Evidenz von Grad 2 oder 3 Herzblock</li> <li>o Intraventrikuläre Leistungsverzögerung mit QRS &gt; 120 ms</li> <li>o Bradykardie</li> <li>o Persönliche oder familiäre Vorgeschichte des Long-QT-Syndroms</li> <li>o Persönliche Vorgeschichte von Herzerkrankung, symptomatische oder asymptotische Arrhythmien mit Ausnahme</li> </ul> </li> </ul>
--	--	--

		<p>von Sinus Arrhythmien</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ohnmachtsanfälle</li> <li>○ Risikofaktoren für Torsades de Pointes</li> </ul> <p>- Teilnahme an anderen klinischen Studien, die Blutproben vom Volumen &gt; 50 ml über 6 Monate hinweg, Probensammlung oder andere interventionelle Prozeduren einschließen. Gleichzeitige Teilnahme in nicht-interventionellen Beobachtungsstudien war erlaubt, solange die Ziele dieser Studie nicht beeinflusst wurden. Gesammelte Daten aus dieser Studie konnten in der Beobachtungsstudie berichtet werden.</p>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	In 5 Ländern. Überwacht von Johnson & Johnson Global Clinical Operations (Indien, Südafrika, Thailand, Uganda, USA)
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Rilpivirin 25 mg Tablette plus 2 NRTI (vom Prüfarzt ausgewählt: AZT, ABC oder TDF in Kombination mit 3TC oder FTC), jeweils täglich
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><b>Zielkriterien:</b> Bewertung von Pharmakokinetik, Sicherheit, Verträglichkeit und antiviraler Aktivität von Rilpivirin bei Kindern und Jugendlichen von <math>\geq 12</math> bis &lt; 18 Jahren</p> <p>Patientenrelevante Endpunkte: Jeweils über einen 24- bzw. 48-wöchigen Behandlungszeitraum mit Rilpivirin</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Virologisches Ansprechen</li> <li>• Virologisches Versagen (Wirksamkeit)</li> <li>• Virologisches Versagen (Resistenzen)</li> <li>• Immunologische Parameter (über CD4 Zellzahl)</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse</li> </ul> <p>Weitere nicht patientenrelevante Endpunkte: Jeweils über einen 24- bzw. 48-wöchigen Behandlungszeitraum mit Rilpivirin</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pharmakokinetik</li> <li>• Pharmakodynamik</li> <li>• Adhärenz (Study Adherence Questionnaire for Children and Teenagers)</li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es wurde keine Fallzahl-Kalkulation durchgeführt, da es sich um eine einarmige, open-label Studie handelt. In Teil 1a der Studie wurden n=11 Teilnehmer als hinreichend erachtet, um Schlussfolgerungen über den Dauerzustand nach 2 Wochen Behandlung zu treffen.

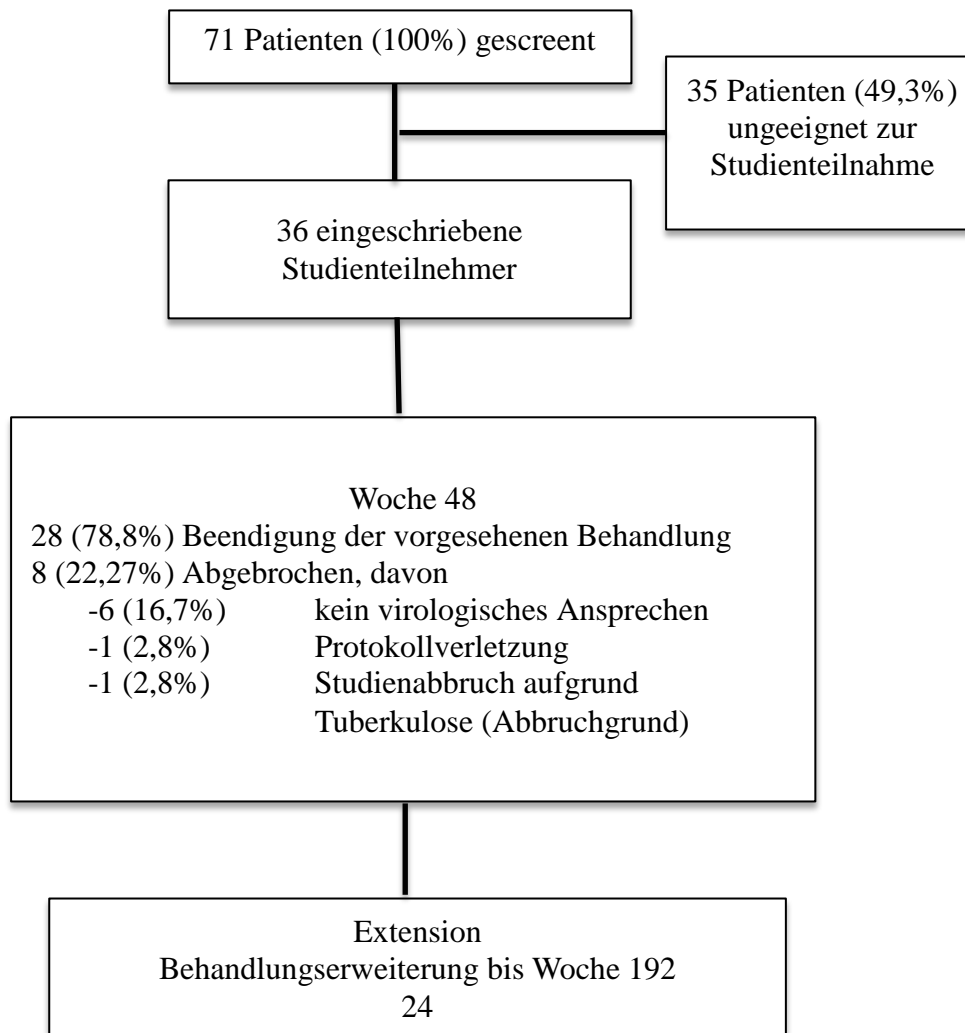
		Danach wurde entschieden, mit Teil 1b eine zusätzliche Kohorte (n=14) aufzustellen, um weitere pharmakokinetische Daten zu sammeln, um die Präzision der Verhältnisse der pharmakokinetischen Parameter zu erhöhen, bevor Teil 2 (nach Einschluss von n=11 weiteren Teilnehmern) begann.
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Erste Analyse, wenn alle Teilnehmer von Teil 1a mindestens 2 Wochen behandelt wurden. Eine weitere Analyse, wenn alle Teilnehmer von Teil 1b 4 Wochen behandelt wurden. Zusätzliche Analysen, wenn alle Teilnehmer aus Teil 1 Woche 12 und wenn alle Teilnehmer aus Teil 1 und Teil 2 Woche 12 erreicht haben.  Primäranalyse, wenn alle Teilnehmer Woche 24 erreicht haben. Weitere Analyse, wenn alle Teilnehmer Woche 48 erreicht haben.  Finale Analyse, wenn alle Teilnehmer Woche 240 erreicht haben.
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Nicht zutreffend
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)  Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung  Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Nicht zutreffend
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<b>Population</b> <u>Intention-to-treat (ITT) Population</u> Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der

		<p>Studienbehandlung erhielten, unabhängig von Ihrer Compliance mit dem Protokoll oder deren Eignung</p> <p><b><u>Patientenrelevante Endpunkte:</u></b></p> <p><b>Wirksamkeit</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Virologische Ansprechrate: deskriptive Analyse, FDA Snapshot-Analyse</li> </ul> <p><b>Resistenzen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Viraler Genotyp und Phänotyp: deskriptive Analyse</li> </ul> <p><b>Sicherheit</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Ereignisse: deskriptive Analyse</li> <li>• Klinische Labortests: deskriptive Analyse</li> <li>• Vitalzeichen: deskriptive Analyse und Wilcoxon's Rangsummen Test</li> <li>• Elektrokardiogramm: deskriptive Statistik</li> <li>• Ärztliche Untersuchung: Auflistung</li> </ul> <p><b><u>Weitere nicht patientenrelevante Endpunkte:</u></b></p> <p><b>Pharmakokinetik</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Plasmakonzentration: deskriptive Analyse</li> </ul> <p><b>Pharmakokinetische/pharmakodynamische Beziehungen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PK und Wirksamkeit: Scatterplots mit TLOVR und FDA Snapshot Algorithmen</li> <li>• PK und Sicherheit: Scatterplots</li> </ul> <p><b>Adhärenz</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tagebuch zu Tabletteneinnahme: Auflistung</li> <li>• Treatment Adherence Questionnaires: tabellarische Auflistung</li> </ul>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><b><u>Subgruppenanalysen für Virologische Ansprechrate stratifiziert nach:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Baseline Viruslast Kategorien sowie</li> <li>• Backbone Therapie</li> <li>• Geschlecht</li> </ul>
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Flowchart s.u.
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die	a) Nicht zutreffend b) n=36

	a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	c) n=36 (für alle Endpunkte)
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Nicht zutreffend
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Start: 05. Dezember 2010 Woche 48 Daten cut-off: 12. Juni 2014
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie endete regulär
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		



Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



**Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

*Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.*

Tabelle 4-55 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TMC278-C213

**Studie: TMC278-C213**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht	A

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Es handelt sich bei der Studie TMC278-C213 um eine einarmige Studie. Eine Zuteilung in Gruppen erfolgte hierdurch nicht. Eine zeitliche Parallelität der Gruppen war somit nicht möglich.

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich bei der Studie TMC278-C213 um eine einarmige Studie. Eine Zuteilung in Gruppen erfolgte hierdurch nicht

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie TMC278-C213 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie, bei welcher kein Patient verblindet war und jeder Patient die Intervention erhalten hat

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie TMC278-C213 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie, bei welcher keine behandelnde Person verblindet war

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---



---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---



---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**

**Endpunkt: Virologisches Ansprechen, Mediane Dauer bis zum Erreichen des virologischen Ansprechens, Virologisches Versagen, Immunologische Veränderung, Unerwünschte Ereignisse**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie TMC278-C213 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie. Es erfolgte keine Verblindung der Erhebung.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die analysierte Population ist definiert als alle Patienten, die mindestens eine Dosis Rilpivirin 25mg qd eingenommen hatten, ungeachtet ihrer Compliance bzgl. des Studienprotokolls. Das ITT-Prinzip ist daher adäquat umgesetzt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

**Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)**

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:****Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

**für randomisierte Studien:****Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

**unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

**unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

**nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

2.

**für randomisierte Studien:****Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.



Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

**ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

*Zulässige Gründe sind:*

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

##### 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
  - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
  - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
  - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
  - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

##### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---

### **B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**

*Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).*

**Endpunkt:** \_\_\_\_\_

#### **1. Verblindung der Endpunkterheber**

*Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.*

*In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.*

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

#### **2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

*Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung*

*bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---