

IQWiG-Berichte – Nr. 136

**Addendum zum Auftrag A12-02
(Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovir)**

Addendum

Auftrag: A12-10
Version: 1.0
Stand: 22.06.2012

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Addendum zum Auftrag A12-02 (Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovir)

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

07.06.2012

Interne Auftragsnummer:

A12-10

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Sebastian Werner
- Catharina Brockhaus
- Wolfram Groß
- Ulrich Grouven
- Susanne Haag
- Florina Kerekes
- Yvonne-Beatrice Schüler
- Beate Wieseler

Schlagwörter: Rilpivirin, Emtricitabin, Tenofovirdisoproxil, Humanes Immundefizienzvirus Typ 1, Nutzenbewertung

Keywords: Rilpivirine, Emtricitabine, Tenofovir Disoproxil, Human Immunodeficiency Virus Type 1, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
1.1 Verlauf des Projekts.....	1
2 Nutzenbewertung.....	2
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung.....	2
2.2 Fragestellung	6
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	6
2.3.1 Eingeschlossene Studien	6
2.3.2 Studiencharakteristika	7
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	12
2.4.1 Relevante Endpunkte.....	12
2.4.2 Datenverfügbarkeit und Verzerrungspotenzial.....	13
2.4.3 Ergebnisse.....	15
2.4.4 Subgruppenanalysen.....	21
2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	25
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	26
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	28
2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung	30
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien.....	31
3 Literatur	34

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Studienpool – RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	7
Tabelle 2: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT für den Vergleich Ralpivirin + EMTRI/TENO vs. Efavirenz + EMTRI/TENO	8
Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention / Sockeltherapie – RCT für den Vergleich Ralpivirin vs. Efavirenz bei Patienten mit Viruslast $\leq 100\ 000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml.....	10
Tabelle 4: Charakterisierung der Zielpopulation – RCT für den Vergleich Ralpivirin + EMTRI/TENO vs. Efavirenz + EMTRI/TENO	11
Tabelle 5: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT für den Vergleich Ralpivirin + EMTRI/TENO vs. Efavirenz + EMTRI/TENO	11
Tabelle 6: Matrix der Endpunkte – RCT für den Vergleich Ralpivirin + EMTRI/TENO vs. Efavirenz + EMTRI/TENO	13
Tabelle 7: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT für den Vergleich Ralpivirin + EMTRI/TENO vs. Efavirenz + EMTRI/TENO.....	14
Tabelle 8: Ergebnisse zur Gesamtmortalität, Ralpivirin + EMTRI/TENO vs. Efavirenz + EMTRI/TENO.....	15
Tabelle 9: Ergebnisse zur Viruslast (virologisches Ansprechen), Ralpivirin + EMTRI/TENO vs. Efavirenz + EMTRI/TENO	16
Tabelle 10: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Ralpivirin + EMTRI/TENO vs. Efavirenz + EMTRI/TENO	17
Tabelle 11: Ergebnisse zu Nebenwirkungen, Ralpivirin + EMTRI/TENO vs. Efavirenz + EMTRI/TENO.....	18
Tabelle 12: Subgruppenergebnisse für das virologische Ansprechen nach Geschlecht, Ralpivirin + EMTRI/TENO vs. Efavirenz + EMTRI/TENO	22
Tabelle 13: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ralpivirin + EMTRI/TENO vs. Efavirenz + EMTRI/TENO	27
Tabelle 14: Männer: positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ralpivirin + EMTRI/TENO im Vergleich zu Efavirenz + EMTRI/TENO.....	28
Tabelle 15: Frauen: positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ralpivirin + EMTRI/TENO im Vergleich zu Efavirenz + EMTRI/TENO	29
Tabelle 16: Zusammenfassung – Ralpivirin/Emtricitabin/Tenofovir: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	30

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Meta-Analyse, unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch führten, Ralpivirin + EMTRI/TENO vs. Efavirenz + EMTRI/TENO	20
Abbildung 2: Meta-Analyse, unerwünschte Hautereignisse, Ralpivirin + EMTRI/TENO vs. Efavirenz + EMTRI/TENO	20
Abbildung 3: Meta-Analyse, neurologische unerwünschte Ereignisse, Ralpivirin + EMTRI/TENO vs. Efavirenz + EMTRI/TENO	21
Abbildung 4: Meta-Analyse, Subgruppen nach Geschlecht, Viruslast (virologisches Ansprechen – Nonresponder), Ralpivirin + EMTRI/TENO vs. Efavirenz + EMTRI/TENO, Interaktionstest $p = 0,104$	23
Abbildung 5: Meta-Analyse, Subgruppen nach Alter ($< / \geq 55$ Jahre), neurologische unerwünschte Ereignisse, Ralpivirin + EMTRI/TENO vs. Efavirenz + EMTRI/TENO, Interaktionstest $p = 0,153$	25

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABA	Abacavir
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
CD4	Cluster of Differentiation 4 Receptor
DAIDS	Division of Aids Table for Grading the Severity of Adverse Events
EFA	Efavirenz
EMTRI	Emtricitabin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HIV-1	Humanes Immundefizienzvirus Typ 1
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
KI _o	Obere Grenze des Konfidenzintervalls
LAMI	Lamivudin
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
NRTI	Nukleosidischer-Reverse-Transkriptase-Inhibitor
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RIL	Rilpivirin
RNA	Ribonukleinsäure
RR	Relatives Risiko
SF-36v2	Short Form (36) Health Survey, Version 2
SF-6D	Short Form (6) Domains Evaluation
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
TENO	Tenofovirdisoproxil
UE	Unerwünschtes Ereignis
ZIDO	Zidovudin

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 13.01.2012 mit der Nutzenbewertung der fixen Wirkstoffkombination Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil gemäß § 35a SGB V beauftragt (Auftragsnummer A12-02). Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das IQWiG hat in seiner Nutzenbewertung vom 12.04.2012 die inhaltliche Unvollständigkeit des Dossiers des pU festgestellt und keinen Beleg für einen Zusatznutzen der fixen Wirkstoffkombination Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt. Die inhaltliche Unvollständigkeit des Dossiers war insbesondere dadurch bedingt, dass relevante und in den Dossievorlagen geforderte Subgruppenanalysen vom pU nicht vorgelegt wurden, ohne dass dies vom pU begründet wurde. Darüber hinaus wurde eine relevante Studie vom pU nicht in die Bewertung eingeschlossen, von der allerdings mit hoher Wahrscheinlichkeit angenommen werden konnte, dass sie die Schlussfolgerungen der Nutzenbewertung nicht wesentlich beeinflussen würde [1].

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden vom pU am 07.05.2012 weitere Daten an den G-BA übermittelt. Der G-BA hat das IQWiG am 07.06.2012 mit der Durchführung einer Nutzenbewertung (entsprechend Abschnitt 2.5 der IQWiG-Nutzenbewertungen [Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens]) der im Dossier vorhandenen und im Stellungnahmeverfahren vom pU nachträglich vorgelegten Daten beauftragt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird an den G-BA übermittelt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA.

Das vorliegende Addendum zum Auftrag A12-02 wurde anhand folgender Datenquellen erstellt:

- Dossier (Modul 1-4) des pU vom 05.01.2012
- Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens am 07.05.2012 vom pU nachgereichte Unterlagen (Zitat 2 und 10 [2])

Das vorliegende Addendum umfasst 2 Kapitel. Kapitel 2 enthält die wesentlichen Inhalte der Bewertung. Nach einer zusammenfassenden Darstellung der Ergebnisse der Nutzenbewertung in Abschnitt 2.1, werden die detaillierten Ergebnisse der Nutzenbewertung in Abschnitt 2.2 bis 2.6 dargelegt. Dabei wird größtenteils darauf verzichtet darzustellen, inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht. Auf eine Kommentierung der vom pU vorgelegten Angaben im Dossier bzw. in der Stellungnahme wurde verzichtet.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG am 13.01.2012 mit der Nutzenbewertung der fixen Wirkstoffkombination Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil gemäß § 35a SGB V beauftragt (Auftragsnummer A12-02). Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU) (Nutzenbewertung des IQWiG vom 12.04.2012). Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden vom pU am 07.05.2012 weitere Daten an den G-BA übermittelt. Der G-BA hat das IQWiG am 07.06.2012 mit der Durchführung einer Nutzenbewertung (entsprechend Abschnitt 2.5 der IQWiG-Nutzenbewertungen [Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens]) der im Dossier vorhandenen und im Stellungnahmeverfahren vom pU nachträglich vorgelegten Daten beauftragt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens der fixen Wirkstoffkombination Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Efavirenz in Kombination mit Emtricitabin/Tenofovir) im zugelassenen Anwendungsgebiet (Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) bei antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast von $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml).

In die Bewertung sind ausschließlich direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studien eingegangen.

Ergebnisse

Insgesamt lagen 3 für die Bewertung relevante Studien vor (C204, C209 und C215). Keine der 3 Studien wurde mit der fixen Wirkstoffkombination Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil durchgeführt. Stattdessen wurde in allen 3 Studien Rilpivirin (RIL) in freier Kombination mit Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (EMTRI/TENO) verwendet. Die Studien wurden für die vorliegende Fragestellung als relevant angesehen, da die Dosierung der Einzelwirkstoffe der in der Fixkombination entsprach. Alle 3 Studien waren randomisiert und aktiv kontrolliert. Die Durchführung eines direkten Vergleichs auf Basis von 3 RCTs war möglich. In allen 3 Studien wurden antiretroviral nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit einer nachgewiesenen HIV-1-Infektion und einer HIV-1-Plasma-Viruslast zu Studienbeginn von ≥ 5000 RNA-Kopien/ml eingeschlossen. In 2 Studien (C204, C215) war neben dem Einsatz von EMTRI/TENO, auch die Gabe anderer Sockeltherapien (bestehend aus 2 nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs) möglich. Aus den relevanten Studien wurden jeweils die Daten der gemäß Fragestellung definierten Zielpopulation für die Bewertung herangezogen (Patienten mit einer Viruslast $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA Kopien/ml, die mit der Sockeltherapie EMTRI/TENO behandelt wurden).

Das Verzerrungspotenzial der 3 Studien wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Studienergebnisse wurden bei ausreichender Homogenität in einer Meta-Analyse zusammengefasst. Auf Grundlage der vorliegenden Evidenz (3 RCTs) konnten aus den Daten grundsätzlich Belege, z. B. für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden, sofern nicht endpunktspezifische Aspekte die Aussagekraft abschwächten.

Für die untersuchte Indikation zeigten sich folgende Ergebnisse:

Mortalität

Ein Zusatznutzen oder größerer Schaden der fixen Wirkstoffkombination RIL/EMTRI/TENO im Vergleich zu Efavirenz + EMTRI/TENO ist für diesen Endpunkt nicht belegt. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Studien aufgrund der Studiendauer und der Anzahl der eingeschlossenen Patienten nicht dafür geeignet waren, Unterschiede zwischen den Therapien zu diesem Endpunkt nachweisen zu können.

Morbidität

Viruslast (virologisches Ansprechen) als Surrogatendpunkt für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“

Der Endpunkt virologisches Ansprechen wurde seitens des Instituts als ausreichend valide eingeschätzt, um als Surrogat für einen patientenrelevanten, in den eingeschlossenen Studien jedoch nicht erhobenen Endpunkt (kombinierter Endpunkt „AIDS-definierenden Erkrankungen / Tod“) herangezogen zu werden. Dabei war jedoch zu berücksichtigen, dass die Viruslast (virologisches Ansprechen) als Surrogat nicht klar validiert ist. Es ist lediglich eine Korrelation zwischen einer individuellen Veränderung der Viruslast und dem Risiko für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“ nachweisbar und keine *klare* Korrelation zwischen den Effekten der Intervention auf das Surrogat und dem patientenrelevanten Endpunkt, den das Surrogat ersetzen soll [3-6]. Dass das Institut dennoch zu der Einschätzung der „ausreichenden Validität“ kommt, ist insbesondere durch die dramatische Verbesserungen in der Prognose für HIV-Patienten hinsichtlich Überleben und Ausbruch der Erkrankung begründet, die auf Arzneimittelstudien fußt, die auf die Reduzierung der Viruslast ausgerichtet waren (siehe auch [7] zur näheren Begründung). Der erhöhten Unsicherheit wird durch die Einstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens Rechnung getragen (bei Vorliegen eines Zusatznutzens Einstufung als „nicht quantifizierbar“).

Für das virologische Ansprechen zeigte sich bei Betrachtung der Meta-Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ralpivirin + EMTRI/TENO und Efavirenz + EMTRI/TENO. In Subgruppenanalysen ergab sich jedoch ein Hinweis auf eine Effektmodifikation ($p < 0,2$) für das Merkmal Geschlecht, sodass eine getrennte Betrachtung dieser Subgruppen notwendig war. Dabei zeigte sich bei Männern ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Ralpivirin + EMTRI/TENO im Vergleich zu Efavirenz + EMTRI/TENO, bei Frauen jedoch nicht. Insgesamt ergibt sich für Männer ein Beleg für einen Zusatznutzen der fixen Wirkstoffkombination RIL/EMTRI/TENO im Vergleich zur

zweckmäßigen Vergleichstherapie bezüglich des virologischen Ansprechens. Ein Zusatznutzen für Frauen ist hingegen für diesen Endpunkt nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Das Ergebnis für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels SF-36v2) war nicht statistisch signifikant. Ein Zusatznutzen bezüglich des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität ist für die fixe Wirkstoffkombination RIL/EMTRI/TENO im Vergleich zu Efavirenz + EMTRI/TENO nicht belegt.

Nebenwirkungen

Das Ergebnis für unerwünschte Ereignisse (UEs), schwerwiegende UEs und psychiatrische UEs war jeweils nicht statistisch signifikant. Das Ergebnis für unerwünschte Hautereignisse war zwar zugunsten von Rilpivirin + EMTRI/TENO statistisch signifikant unterschiedlich, wies jedoch eine zu geringfügige Effektstärke auf. Die Ergebnisse für Studienabbrüche aufgrund von UEs wurden aufgrund bestehender Heterogenität ($p < 0,2$) meta-analytisch nicht zusammengefasst. Eine weitere Untersuchung der Heterogenität war in diesem Fall nicht notwendig, da die Einzelergebnisse aller 3 Studien nicht statistisch signifikant waren. Ein größerer / geringer Schaden bezüglich dieser 5 Endpunkte ist für die fixe Wirkstoffkombination RIL/EMTRI/TENO im Vergleich zu Efavirenz + EMTRI/TENO nicht belegt.

Für den Endpunkt neurologische UEs zeigte sich in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Rilpivirin + EMTRI/TENO im Vergleich zu Efavirenz + EMTRI/TENO. Es ergibt sich daher ein Hinweis auf einen geringeren Schaden für die fixe Wirkstoffkombination RIL/EMTRI/TENO im Vergleich zu Efavirenz + EMTRI/TENO bezüglich des Endpunktes neurologische UEs.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Aussagen zum Zusatznutzen beschränken sich auf eine maximale Behandlungsdauer von 48 Wochen.

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens der fixen Wirkstoffkombination aus Rilpivirin, Emtricitabin und Tenofovir-disoproxil im Vergleich zu Efavirenz + Emtricitabin und Tenofovir-disoproxil wie folgt bewertet:

- Für antiretroviral nicht vorbehandelte erwachsene **Männer** mit einer Viruslast von $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml verbleiben 2 positive Ergebnisse unterschiedlicher Ergebnissicherheit (ein Beleg und ein Hinweis) zugunsten der Wirkstoffkombination RIL/EMTRI/TENO. Für den Endpunkt Viruslast (virologisches Ansprechen) ist das Ausmaß „nicht quantifizierbar“, für den Endpunkt neurologische UEs ist das Ausmaß „beträchtlich“. In der Gesamtschau ist die Abwägung eines beträchtlichen und eines nicht

quantifizierbaren Zusatznutzens schwierig, da unklar bleibt, in welche Größenordnung sich der nicht quantifizierbare Zusatznutzen einordnen lässt. In diesem Fall war es jedoch möglich, den Beleg für einen Zusatznutzen im Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“ aufgrund der ausreichenden Validität des Surrogats als stützend für die Ergebnissicherheit der ohnehin positiven Gesamtaussage heranzuziehen.

Zusammenfassend ergibt sich für Männer ein Beleg für einen Zusatznutzen (Ausmaß: beträchtlich) für die fixe Wirkstoffkombination RIL/EMTRI/TENO gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

- Für antiretroviral nicht vorbehandelte erwachsene **Frauen** mit einer Viruslast von $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml verbleibt ein positives Ergebnis zugunsten der Wirkstoffkombination RIL/EMTRI/TENO mit dem Ausmaß „beträchtlich“ und der Wahrscheinlichkeit Hinweis (neurologische UEs). Eine Abwägungsentscheidung ist nicht erforderlich. Zusammenfassend ergibt sich für Frauen ein Hinweis auf einen Zusatznutzen (Ausmaß: beträchtlich) für die fixe Wirkstoffkombination RIL/EMTRI/TENO gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Die fixe Wirkstoffkombination Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovir² ist gemäß Fachinformation für das folgende Anwendungsgebiet zugelassen [8]:

- zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) bei antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast von $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml.

Der pU benennt Efavirenz in Kombination mit Emtricitabin und Tenofovir als zweckmäßige Vergleichstherapie. Der pU schließt sich damit der Festlegung des G-BA an, der Efavirenz in Kombination mit Emtricitabin/Tenofovir oder in Kombination mit Abacavir/Lamivudin als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt hat.

Die Bewertung erfolgte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte, wobei für die Bewertung des kombinierten Endpunktes „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“ ein Surrogatendpunkt herangezogen werden musste. In die Bewertung gingen ausschließlich direkt vergleichende, randomisierte kontrollierte Studien ein.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der vorliegenden Bewertung entspricht dem vom IQWiG bereits in der Nutzenbewertung vom 12.04.2012 festgestellten Studienpool (Auftrag A12-02 [1]) und umfasst die Studien C204, C209 (ECHO) und C215 (THRIVE).

Aus den relevanten Studien wurden jeweils die Daten der gemäß Fragestellung definierten Zielpopulation für die Bewertung herangezogen (Patienten mit einer Viruslast $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA Kopien/ml, die mit der Sockeltherapie Emtricitabin/Tenofovir behandelt wurden). Diese Population wird nachfolgend als Zielpopulation bezeichnet.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wurden die in Tabelle 1 aufgeführten Studien C204, C209 (ECHO) und C215 (THRIVE) eingeschlossen.

² Der Einfachheit halber wird im vorliegenden Dokument der Wirkstoffname Tenofovir anstelle des im Arzneimittel vorhandenen Prodrugs Tenofoviridisoproxil verwendet.

Tabelle 1: Studienpool – RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	Gesponserte Studie ^a (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)
C204	ja	nein ^b	ja
C209 (ECHO)	ja	nein ^b	ja
C215 (THRIVE)	ja	nein ^b	ja

a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.
b: Studien wurden vom Lizenzgeber des pU durchgeführt
RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Keine der 3 Studien wurde mit der *fixen* Wirkstoffkombination aus Rilpivirin, Emtricitabin (EMTRI) und Tenofovir (TENO) durchgeführt. Stattdessen wurde Rilpivirin in allen 3 Studien in freier Kombination mit EMTRI/TENO verwendet. Die Studien wurden für die vorliegende Fragestellung als relevant angesehen, da die Dosierung der Einzelwirkstoffe der in der Fixkombination entsprach.

Für die Bewertung in der zugelassenen Indikation wurden demnach 3 randomisierte kontrollierte Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Rilpivirin + EMTRI/TENO) vorgelegt, aus denen Daten für einen direkten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Efavirenz + EMTRI/TENO) herangezogen werden konnten.

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Datenquellen, die der pU für die vom Institut eingeschlossenen Studien benannt hat.

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 2 und Tabelle 3 beschreiben die in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien C204, C209, C215.

In die 3 Studien wurden antiretroviral nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit einer nachgewiesenen HIV-1-Infektion und einer HIV-1-Plasma-Viruslast zu Studienbeginn von ≥ 5000 RNA-Kopien/ml eingeschlossen. In 2 Studien wurden mehrere Sockeltherapien verwendet (Studie C215: Emtricitabin/Tenofovir, Abacavir/Lamivudin und Zidovudin/Lamivudin, Studie C204: Emtricitabin/Tenofovir und Zidovudin/Lamivudin). Für die vorliegende Nutzenbewertung ist jeweils nur eine Teilpopulation der 3 Studien relevant. Es handelt sich dabei um Patienten mit einer Viruslast von $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml, die mit der Sockeltherapie Emtricitabin/Tenofovir behandelt wurden.

Tabelle 2: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT für den Vergleich Rilpivirin + EMTRI/TENO vs. Efavirenz + EMTRI/TENO

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Anzahl der Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
C204	RCT, offen ^b , aktiv kontrolliert	Antiretroviral nicht vorbehandelte erwachsene HIV-1-infizierte Patienten	Studienpopulation: Rilpivirin 25 mg (N = 93) Rilpivirin 75 mg ^c (N = 95) Rilpivirin 150 mg ^c (N = 91) Efavirenz 600 mg (N = 89) jeweils in Kombination mit einer Sockeltherapie bestehend aus EMTRI/TENO oder ZIDO/LAMI Davon Zielpopulation ^d : Rilpivirin 25 mg + EMTRI/TENO (n = 10) Efavirenz 600 mg + EMTRI/TENO (n = 15)	Screening: 4 Wochen Behandlung: 96 Wochen (Interimsanalyse nach 48 Wochen) Follow-up: 4 Wochen Open-Label- Behandlung: 144 Wochen	14 Länder in Afrika, Asien, Europa, Lateinamerika, USA Woche 48, Behandlungszeitraum 6/2005–10/2006 Woche 96, Behandlungszeitraum: 6/2005–10/2007	Primär: virologisches Ansprechen Sekundär: Gesamtmortalität, unerwünschte Ereignisse
C209	RCT, doppelblind, double- dummy ^e , parallel, aktiv kontrolliert	Antiretroviral nicht vorbehandelte erwachsene HIV-1-infizierte Patienten	Studienpopulation: Rilpivirin 25 mg (N = 346) Efavirenz 600 mg (N = 344) jeweils in Kombination mit der Sockeltherapie EMTRI/TENO Davon Zielpopulation ^d : Rilpivirin 25 mg + EMTRI/TENO (n = 181) Efavirenz 600 mg + EMTRI/TENO (n = 163)	Screening: 6 Wochen Behandlung: 96 Wochen (Interimsanalyse nach 48 Wochen) Follow-up: max. 6 Wochen	20 Länder in Afrika, Asien, Australien, Europa, Kanada, Lateinamerika, USA Woche 48, Behandlungszeitraum: 4/2008–2/2010 Woche 96, Behandlungszeitraum: 4/2008–1/2011	Primär: virologisches Ansprechen Sekundär: Gesamtmortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2), unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 2 (Fortsetzung): Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT für den Vergleich Ralpivirin + EMTRI/TENO vs. Efavirenz + EMTRI/TENO

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Anzahl der Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunktea
C215	RCT, doppelblind, double- dummy ^e , parallel, aktiv kontrolliert	Antiretroviral nicht vorbehandelte erwachsene HIV-1-infizierte Patienten	Studienpopulation: Ralpivirin 25 mg (N = 340) Efavirenz 600 mg (N = 338) jeweils in Kombination mit einer Sockeltherapie bestehend aus EMTRI/TENO oder ZIDO/LAMI oder ABA/LAMI Davon Zielpopulation ^d : Ralpivirin 25 mg + EMTRI/TENO (n = 107) Efavirenz 600 mg + EMTRI/TENO (n = 93)	Screening: 6 Wochen Behandlung: 96 Wochen (Interimsanalyse nach 48 Wochen) Follow-up: max. 6 Wochen	21 Länder in Afrika, Asien, Australien, Europa, Kanada, Lateinamerika, USA Woche 48, Behandlungszeitraum: 5/2008–1/2010 Woche 96, Behandlungszeitraum: 4/2004–1/2011	Primär: virologisches Ansprechen Sekundär: Gesamtmortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2), unerwünschte Ereignisse
<p>a: Extrahierte primäre Zielkriterien beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Extrahierte sekundäre Zielkriterien beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: Charakterisierung als offene Studie, da die Patienten lediglich gegenüber der verwendeten Dosierung in den Ralpivirin-Armen verblindet waren.</p> <p>c: Die Behandlung in diesem Arm entspricht nicht der deutschen Zulassungssituation, daher wird er in den weiteren Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>d: Relevante Population für die Bewertung: Patienten mit einer Viruslast zu Studienbeginn $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml, die mit der Sockeltherapie EMTRI/TENO behandelt wurden.</p> <p>e: Durch die Gabe von Wirkstoffen mit unterschiedlichen Dosierungsschemata (Ralpivirin: nach einer Mahlzeit am Morgen; Efavirenz: nüchtern am Abend) wurde durch eine zusätzliche Placebo-Gabe die Verblindung aufrechterhalten (double-dummy).</p> <p>ABA: Abacavir, EMTRI: Emtricitabin, HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1, LAMI: Lamivudin, n: Anzahl der Patienten in der Zielpopulation, N: Anzahl der randomisierten Patienten, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, SF-36v2: Short Form 36, Version 2, TENO: Tenofovir, vs.: versus, ZIDO: Zidovudin</p>						

Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention / Sockeltherapie – RCT für den Vergleich Rilpivirin vs. Efavirenz bei Patienten mit Viruslast $\leq 100\ 000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml

Studie Studienarm	Zuteilung zu den Sockeltherapien ^a		
	n (%)		
	Tenofovir ^b 300 mg/Tag + Emtricitabin 200 mg/Tag	Zidovudin 300 mg/Tag + Lamivudin 300 mg/Tag	Abacavir 600 mg + Lamivudin 300 mg/Tag ^c
C204			
Rilpivirin 25 mg/Tag	10 (16,4)	51 (83,6)	0
Efavirenz 600 mg/Tag	15 (26,8)	41 (73,2)	0
C209			
Rilpivirin 25 mg/Tag	181 (100,0)	0	0
Efavirenz 600 mg/Tag	163 (100,0)	0	0
C215			
Rilpivirin 25 mg/Tag	107 (57,2)	58 (31,0)	22 (11,8)
Efavirenz 600 mg/Tag	93 (55,7)	56 (33,5)	18 (10,8)
a: Sockeltherapie wurde je nach Verfügbarkeit, Standardbehandlung und Zulassung in dem jeweiligen Land als fixe Kombinationen oder als separate Komponenten eingenommen.			
b: Tenofovirdisoproxilfumarat			
c: Die Tagesdosis wird bei dieser Wirkstoffkombination auf 2 Einzelgaben verteilt.			
n: Anzahl der Patienten, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, vs.: versus			

Bei den Studien C209 und C215 handelt es sich um Zulassungsstudien der Phase III. Die Studie C204 ist eine offene Phase-IIb-Dosisfindungsstudie. Alle 3 Studien waren multizentrische Studien. Die jeweiligen Zentren erstreckten sich auf Länder in Europa, Afrika, Amerika, Asien und Australien.

Die Behandlungsphase der 3 Studien betrug mindestens 96 Wochen, wobei für die Studien C209 und C215 zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung nur die Studienberichte zum Auswertungszeitpunkt 48 Wochen vorlagen. Zur besseren Vergleichbarkeit der Ergebnisse wurden auch für die Studie C204 die Daten nach 48 Wochen herangezogen.

Die relevante Zielpopulation der Patienten mit einer Viruslast $\leq 100\ 000$ HIV-1-RNA Kopien/ml unter Behandlung mit der Sockeltherapie EMTRI/TENO stellt lediglich einen Teil der Studienpopulation dar (C204: ca. 14 %, C215: ca. 30 %, C209: ca. 50 %).

Tabelle 4 zeigt die Charakteristika dieser Patienten in den eingeschlossenen Studien für die Merkmale Alter, Geschlecht, CD4-Zellzahl und Dauer der HIV-1-Infektion.

Tabelle 4: Charakterisierung der Zielpopulation – RCT für den Vergleich Rilpivirin + EMTRI/TENO vs. Efavirenz + EMTRI/TENO

Studie Studienarm	N	Alter [Jahre] Median (Min-Max)	Geschlecht w / m [%]	CD4-Zellzahlen zu Studienbeginn [Zellen/ μ l] Median (Min-Max)	Dauer der HIV-1 Infektion seit Diagnosestellung [Jahre] Median (Min-Max)
C204					
RIL + EMTRI/TENO	10	35,5 (24-47)	20 / 80	256,0 (64-445)	1,9 (0-16)
EFA + EMTRI/TENO	15	36,0 (23-46)	13 / 87	222,0 (79-451)	2,8 (0-16)
C209					
RIL + EMTRI/TENO	181	37,0 (20-74)	27 / 73	261,0 (7-888)	1,3 (0-22)
EFA + EMTRI/TENO	163	34,0 (19-58)	22 / 78	284,0 (18-757)	1,2 (0-22)
C215					
RIL + EMTRI/TENO	107	36,5 (20-62)	23 / 77	287,0 (5-744)	1,9 (0-20)
EFA + EMTRI/TENO	93	37,0 (19-53)	28 / 72	294,0 (21-857)	1,9 (0-14)
CD4: Cluster of Differentiation 4 Positive Cells, EFA: Efavirenz, EMTRI/TENO: Emtricitabin/Tenofovir, HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1, m: männlich, N: Anzahl der Patienten in der Zielpopulation, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, RIL: Rilpivirin, vs.: versus, w: weiblich					

Tabelle 5 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 5: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT für den Vergleich Rilpivirin + EMTRI/TENO vs. Efavirenz + EMTRI/TENO

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungs- potenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
C204 ^a	ja	ja	nein	nein	nein	nein	niedrig
C209	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
C215	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
a: Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials Studienebene wurde für die Studie C204 vom Institut vorgenommen, da diese Informationen vom pU nicht vorgelegt wurden.							

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für alle 3 eingeschlossenen Studien als niedrig eingestuft. Die fehlende Verblindung in der Studie C204 führt nicht zu einem höheren Verzerrungspotenzial auf Studienebene, sondern wird bei der Betrachtung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktniveau berücksichtigt.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Relevante Endpunkte

In die vorliegende Bewertung gingen folgende patientenrelevante Endpunkte ein:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - SF-36v2: mittels 2 Summenscores zur körperlichen / psychischen Gesundheit
- Nebenwirkungen
 - Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UEs)
 - Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUEs)
 - Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Abbruch geführt haben (Abbruch aufgrund von UEs)
 - Unerwünschte Hautereignisse
 - Neurologische UEs
 - Psychiatrische UEs

Des Weiteren wird der folgende Endpunkt als ausreichend valides Surrogat für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“ in der Nutzenbewertung berücksichtigt (für eine detaillierten Begründung, siehe auch [7]).

- Viruslast (virologisches Ansprechen)

Diese Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte und die Operationalisierung der jeweiligen Endpunkte entspricht der Nutzenbewertung A12-04 [7]. Details zu diesen Endpunkten sind dieser Bewertung zu entnehmen.

Mit der Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht das Institut teilweise von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4) bzw. in den nachträglich vorgelegten Daten der Stellungnahme weitere Endpunkte heranzog (z. B. Virologisches Versagen [Wirksamkeit und Resistenz], CD4-Zellzahl, gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand SF-6D, DAIDS-Auswertung der UEs mit Schweregrad 3 und 4, weitere Nebenwirkungen wie neuropsychiatrische Ereignisse, Hautausschläge [rash], Depressionen oder Schlafstörungen). Das Institut sieht diese Endpunkte ausreichend über die bereits berücksichtigten Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen abgedeckt.

2.4.2 Datenverfügbarkeit und Verzerrungspotenzial

Tabelle 6 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung standen.

Tabelle 6: Matrix der Endpunkte – RCT für den Vergleich Ralpivirin + EMTRI/TENO vs. Efavirenz + EMTRI/TENO

Studie	Gesamtmortalität	Viruslast (virologisches Ansprechen) ^a	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)	Nebenwirkungen					
				UEs	SUEs	Abbruch aufgrund von UEs	Unerwünschte Hautereignisse	Neurologische UEs	Psychiatrische UEs
C204	ja	ja	nein	ja	ja	ja	ja	ja	ja
C209	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
C215	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

a: Das virologische Ansprechen stellt in den eingeschlossenen Studien die primäre Auswertung von Viruslastmessungen dar und wird in der Nutzenbewertung als ausreichend valides Surrogat für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“ betrachtet.
EMTRI/TENO: Emtricitabin/Tenofovir, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, SF-36v2: Short Form 36, Version 2, UE: unerwünschtes Ereignis, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Tabelle 7 beschreibt das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte.

Tabelle 7: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT für den Vergleich Rilpivirin + EMTRI/TENO vs. Efavirenz + EMTRI/TENO

Studie	Endpunktebene									
	Studien- ebene	Gesamtmortalität	Viruslast (virologisches Ansprechen) ^b	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)	UEs	SUEs	Abbruch aufgrund von UEs	Unerwünschte Hautereignisse	Neurologische UEs	Psychiatrische UEs
C204 ^a	niedrig	niedrig	niedrig	– ^c	niedrig	niedrig	niedrig	hoch ^e	hoch ^e	niedrig
C209	niedrig	niedrig	niedrig	hoch ^d	niedrig	niedrig	niedrig	hoch ^e	hoch ^e	niedrig
C215	niedrig	niedrig	niedrig	hoch ^d	niedrig	niedrig	niedrig	hoch ^e	hoch ^e	niedrig

a: Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene wurde für die Studie C204 vom Institut vorgenommen, da diese Informationen vom pU nicht vorgelegt wurden.
b: Das virologische Ansprechen stellt in den eingeschlossenen Studien die primäre Auswertung von Viruslastmessungen dar und wird in der Nutzenbewertung als ausreichend valides Surrogat für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen/Tod“ betrachtet.
c: Zielgröße wurde nicht erhoben.
d: Hoher Anteil Patienten ohne Berücksichtigung in der Auswertung (> 10 %).
e: Keine eindeutige a-priori-Festlegung der ausgewerteten *preferred terms* in den Studien.
EMTRI/TENO: Emtricitabin/Tenofovir, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, SF-36v2: Short Form 36, Version 2, UE: unerwünschtes Ereignis, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

Bis auf die nicht erhobenen Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Studie C204 konnte für die relevanten Studien von einer guten Datenverfügbarkeit für die Zielpopulation ausgegangen werden.

Für die Studien C209 und C215 fehlten für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität mehr als 10 % der einzuschließenden Patienten in der Auswertung, weshalb das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft wurde.

Das Verzerrungspotenzial für unerwünschte Hautereignisse und neurologische UEs wurde ebenfalls als hoch eingeschätzt, da die Auswahl der *preferred terms* aus der MedDRA-Klassifikation nicht eindeutig a priori spezifiziert wurde.

Für alle weiteren eingeschlossenen Endpunkte lag ein niedriges Verzerrungspotenzial vor.

2.4.3 Ergebnisse

Durch die meta-analytische Zusammenfassung der 3 vorliegenden Studien ist grundsätzlich die Ableitung von Belegen, z. B. für einen Zusatznutzen, möglich. Auf eine eventuelle Abschwächung durch endpunktspezifische Aspekte wird bei der nachfolgenden Darstellung der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten gesondert hingewiesen.

Mortalität

Tabelle 8 fasst die Ergebnisse zur Mortalität für den Vergleich von Rilpivirin + EMTRI/TENO und Efavirenz + EMTRI/TENO zusammen.

Tabelle 8: Ergebnisse zur Gesamtmortalität, Rilpivirin + EMTRI/TENO vs. Efavirenz + EMTRI/TENO

Endpunkt Studie	RIL + EMTRI/TENO		EFA + EMTRI/TENO		RIL + EMTRI/TENO vs. EFA + EMTRI/TENO	
	Gesamt N	Patienten mit Ereignis n (%)	Gesamt N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert
Mortalität						
C204	10	0 (0)	15	0 (0)	Entfällt ^a	
C209	181	0 (0)	163	0 (0)	Entfällt ^a	
C215	107	0 (0)	93	k. A. ^b	Entfällt ^a	
Meta-Analyse					Entfällt ^a	
<p>a: Zu geringer Anteil von Patienten mit Ereignis b: 1 Patient gestorben in der Population mit einer Viruslast zu Studienbeginn $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml. Jedoch ist anhand der Angaben im Dossier des pU (Modul 4) unklar, ob dieser Patient der Zielpopulation (mit Sockeltherapie EMTRI/TENO) zuzuordnen war. EFA: Efavirenz, EMTRI/TENO: Emtricitabin/Tenofovir, k. A.: kein Angaben, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, RIL: Rilpivirin, RR: relatives Risiko, vs.: versus</p>						

In 2 für die Bewertung herangezogenen Studien trat in der Zielpopulation kein Todesfall innerhalb der ersten 48 Wochen auf. Die Daten der Studie C215 lassen jedoch keine sicheren Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (EFA + EMTRI/TENO) zu. In diesem Studienarm war innerhalb der Population mit der relevanten Viruslast ($\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml) ein Patient verstorben. Es ist jedoch anhand der Angaben im Dossier des pU (Modul 4) unklar ob dieser Patient der Zielpopulation (mit der Sockeltherapie EMTRI/TENO) zuzuordnen ist. Aufgrund der geringen Ereignisraten wurde auf eine statistische Auswertung des Endpunktes verzichtet.

Ein Zusatznutzen oder größerer Schaden von Rilpivirin + EMTRI/TENO im Vergleich zu Efavirenz + EMTRI/TENO ist für diesen Endpunkt nicht belegt. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Studien aufgrund der Studiendauer und der Anzahl der eingeschlossenen Patienten

nicht dafür geeignet waren, Unterschiede zwischen den Therapien zu diesem Endpunkt nachweisen zu können.

Morbidität

Viruslast (virologisches Ansprechen)

Tabelle 9 fasst die Ergebnisse zur Viruslast (virologisches Ansprechen) für den Vergleich von Rilpivirin + EMTRI/TENO und Efavirenz + EMTRI/TENO zusammen.

Tabelle 9: Ergebnisse zur Viruslast (virologisches Ansprechen), Rilpivirin + EMTRI/TENO vs. Efavirenz + EMTRI/TENO

Endpunkt Studie	RIL + EMTRI/TENO		EFA + EMTRI/TENO		RIL + EMTRI/TENO vs. EFA + EMTRI/TENO
	Gesamt N	Patienten mit Ereignis n (%)	Gesamt N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
Viruslast (virologisches Ansprechen)^b					
C204	10	7 (70,0) ^c	15	13 (86,7) ^c	2,25 [0,45; 11,15]
C209	181	162 (89,5)	163	136 (83,4)	0,63 [0,37; 1,10]
C215	107	96 (89,7)	93	81 (87,1)	0,80 [0,37; 1,72]
Meta-Analyse					0,76 [0,48; 1,21] p = 0,246
<p>a: Berechnung des Instituts: relatives Risiko, Konfidenzintervalle und p-Wert für Nonresponder (RIL + EMTRI/TENO vs. EFA + EMTRI/TENO).</p> <p>b: Gemessen mit dem Roche Amplicor HIV-1 Monitor[®] Test Version 1.5 (C204, C209, C215) oder mittels COBAS[®] TaqMan HIV-1 Test Version 1.0 (C209, C215).</p> <p>c: Prozentangabe: Berechnung des Instituts.</p> <p>EFA: Efavirenz, EMTRI/TENO: Emtricitabin/Tenofovir, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, RIL : Rilpivirin, RR: relatives Risiko, vs.: versus</p>					

Die Operationalisierung der Viruslast über das virologische Ansprechen ist per se kein patientenrelevanter Endpunkt (siehe auch [7] für eine weitere Diskussion). Dennoch war aus Sicht des Instituts der prognostische Wert der Viruslast für Folgeerkrankungen und Tod so einzuschätzen, dass von einer ausreichenden Validität für die Viruslast als Surrogat für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“ ausgegangen werden konnte. Die Berücksichtigung der Viruslast über das virologische Ansprechen in der Nutzenbewertung und die Ableitung von Aussagen zum Zusatznutzen sind somit grundsätzlich möglich.

Tabelle 9 zeigt die Effektschätzer der 3 relevanten Studien bzw. den Gesamteffektschätzer der Meta-Analyse zum Vergleich Rilpivirin + EMTRI/TENO vs. Efavirenz + EMTRI/TENO für den Endpunkt Viruslast (virologisches Ansprechen). Die relativen Risiken und 95 % - Konfidenzintervalle wurden jeweils für die Nonresponder berechnet.

Die Anteile von Patienten mit virologischem Ansprechen unterschieden sich zwischen Rilpivirin + EMTRI/TENO und Efavirenz + EMTRI/TENO in den drei Studien nicht maßgeblich. Das Ergebnis der Meta-Analyse war nicht statistisch signifikant und es lag keine Heterogenität zwischen den Einzelstudienergebnissen vor (Test mit Q-Statistik: $p = 0,333$). Im weiteren Verlauf der Bewertung ergab sich jedoch ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Dies hat zur Folge, dass Aussagen zum Zusatznutzen hinsichtlich dieses Endpunktes auf Basis dieser Subgruppen erfolgen. Die Subgruppenanalysen mit der dazugehörigen Beleglage befinden sich in Abschnitt 2.4.4.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Dieser Endpunkt wurde nur in den Studien C209 und C215 mittels des Instruments SF-36v2 untersucht. Beim SF-36v2 handelt es sich um ein krankheitsübergreifendes Selbsterhebungsinstrument zur Ermittlung der Lebensqualität. Aus abgefragten Items ergeben sich 8 Skalen, aus denen 2 Summenscores (körperliche Gesundheit / psychische Gesundheit) gebildet werden. Höhere Werte der Summenscores zeigen eine höhere Lebensqualität an. Die vorliegende Ergebnisanalyse betrachtet die mittlere Veränderung der Summenscores im Vergleich zu Studienbeginn (Baseline).

Tabelle 10 fasst die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (gemessen mittels SF-36v2) für den Vergleich von Rilpivirin + EMTRI/TENO und Efavirenz + EMTRI/TENO zusammen.

Tabelle 10: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Rilpivirin + EMTRI/TENO vs. Efavirenz + EMTRI/TENO

Endpunkt Skala Studie	RIL + EMTRI/TENO		EFA + EMTRI/TENO		RIL + EMTRI/TENO vs. EFA + EMTRI/TENO SMD [95 %-KI] p-Wert
	N	Änderung zur Baseline MW (SD)	N	Änderung zur Baseline MW (SD)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
SF-36v2, mittlerer Summenscore – körperliche Gesundheit					
C209	128	1,3 (7,3)	114	1,1 (7,2)	0,20 [-1,63; 2,03]
C215	81	1,4 (5,6)	66	-0,4 (7,8)	1,80 [-0,44; 4,04]
Meta-Analyse					0,86 [-0,68; 2,41] p = 0,273
SF-36v2, mittlerer Summenscore – psychische Gesundheit					
C209	128	2,4 (10,7)	115	2,2 (11,0)	0,20 [-2,53; 2,93]
C215	81	2,9 (8,8)	67	1,8 (8,8)	1,10 [-1,75; 3,95]
Meta-Analyse					0,63 [-1,34; 2,60] p = 0,530
EFA: Efavirenz, EMTRI/TENO: Emtricitabin/Tenofovir, KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RIL: Rilpivirin, SD: Standardabweichung; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz, SF-36v2: Short Form 36, Version 2, vs.: versus					

Die mittlere Veränderung beider Summenscores zu Studienbeginn unterschied sich zwischen Rilpivirin + EMTRI/TENO und Efavirenz + EMTRI/TENO in den 2 Studien nicht maßgeblich. Das Ergebnis der jeweiligen Meta-Analyse war für beide Summenscores nicht statistisch signifikant und es lag keine Heterogenität zwischen den Einzelstudien vor (Test mit Q-Statistik für körperliche Gesundheit: $p = 0,279$ und psychische Gesundheit: $p = 0,655$).

Zusammenfassend ist hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein Zusatznutzen von Rilpivirin + EMTRI/TENO im Vergleich zu Efavirenz + EMTRI/TENO nicht belegt.

Nebenwirkungen

Tabelle 11 fasst die Ergebnisse zu Nebenwirkungen für den Vergleich von Rilpivirin + EMTRI/TENO und Efavirenz + EMTRI/TENO zusammen.

Tabelle 11: Ergebnisse zu Nebenwirkungen, Rilpivirin + EMTRI/TENO vs. Efavirenz + EMTRI/TENO

Endpunkt Studie	RIL + EMTRI/TENO		EFA + EMTRI/TENO		RIL + EMTRI/TENO vs. EFA + EMTRI/TENO
	Gesamt N	Patienten mit Ereignis n (%)	Gesamt N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR ^a [95 %-KI] p-Wert
UEs					
C204	10	10 (100) ^b	15	15 (100) ^b	1,00 [0,69; 1,28] ^d
C209	181	160 (88,4)	163	144 (88,3)	1,00 [0,93; 1,08]
C215	107	98 (91,6)	93	80 (86,0)	1,06 [0,96; 1,18]
Meta-Analyse					1,02 [0,96; 1,08] p = 0,524
SUEs					
C204	10	2 (20,0) ^b	15	4 (26,7) ^b	0,75 [0,17; 3,35]
C209	181	10 (5,5)	163	16 (9,8)	0,56 [0,26; 1,20]
C215	107	6 (5,6)	93	5 (5,4)	1,04 [0,33; 3,31]
Meta-Analyse					0,69 [0,38; 1,24] p = 0,212
Abbruch aufgrund von UEs					
C204	10	2 (20,0) ^b	15	0 (0) ^b	7,27 [0,39; 137,26]
C209	181	5 (2,8)	163	12 (7,4)	0,38 [0,14; 1,04]
C215	107	6 (5,6)	93	5 (5,4)	1,04 [0,33; 3,31]
Meta-Analyse					Heterogenität: $\text{Chi}^2 = 4,34$, $\text{df} = 2$, $p = 0,11$, $I^2 = 54\%$
Unerwünschte Hautereignisse (PT Auswahl)^c					
C204	10	3 (30,0) ^b	15	5 (33,3) ^b	0,90 [0,27; 2,95]
C209	181	26 (14,4) ^b	163	31 (19,0) ^b	0,76 [0,47; 1,22]
C215	107	8 (7,5) ^b	93	17 (18,3) ^b	0,41 [0,19; 0,90]
Meta-Analyse					0,67 [0,45; 0,98] p = 0,039

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Ergebnisse zu Nebenwirkungen, Rilpivirin + EMTRI/TENO vs. Efavirenz + EMTRI/TENO (Fortsetzung)

Endpunkt Studie	RIL + EMTRI/TENO		EFA + EMTRI/TENO		RIL + EMTRI/TENO vs. EFA + EMTRI/TENO RR ^a [95 %-KI] p-Wert
	Gesamt N	Patienten mit Ereignis n (%)	Gesamt N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Neurologische UEs (PT Auswahl)^c					
C204	10	2 (20,0) ^b	15	7 (46,7) ^b	0,43 [0,11; 1,66]
C209	181	44 (24,3) ^b	163	72 (44,2) ^b	0,55 [0,40; 0,75]
C215	107	36 (33,6) ^b	93	50 (53,8) ^b	0,63 [0,45; 0,87]
Meta-Analyse					0,58 [0,46; 0,72] p < 0,001
Psychiatrische UEs (PT Auswahl)^c					
C204	10	3 (30,0) ^b	15	4 (26,7) ^b	1,13 [0,32; 3,99]
C209	181	41 (22,7)	163	54 (33,1)	0,68 [0,48; 0,97]
C215	107	27 (25,2)	93	24 (25,8)	0,98 [0,61; 1,57]
Meta-Analyse					0,79 [0,60; 1,04] p = 0,087
<p>a: Eigene Berechnung: relatives Risiko einschließlich Konfidenzintervallen und p-Werten (RIL + EMTRI/TENO vs. EFA + EMTRI/TENO). b: Prozentangabe: Berechnung des Instituts c: Eine Differenzierung nach schwerwiegenden und nicht schwerwiegenden Ereignissen für diese Endpunkte war aufgrund fehlender Daten für die Zielpopulation nicht möglich. d: Eigene Berechnung mit exakter Methode nach [9] implementiert in StatXact Version 9.0 EFA: Efavirenz, EMTRI/TENO: Emtricitabin/Tenofovir, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, PT: Preferred Term (Bevorzugte Bezeichnung), RIL: Rilpivirin, RR: relatives Risiko, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus</p>					

Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und psychiatrischer unerwünschter Ereignisse

Die Anteile der Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UEs), schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs) sowie mit psychiatrischen UEs unterschieden sich zwischen Rilpivirin + EMTRI/TENO und Efavirenz + EMTRI/TENO in den 3 Studien nicht maßgeblich. Das Ergebnis der jeweiligen Meta-Analyse war nicht statistisch signifikant (Tabelle 11) und es lag keine Heterogenität zwischen den Einzelstudien vor (Test mit Q-Statistik für UEs: p = 0,664, SUEs: p = 0,677 und psychiatrische UEs: p = 0,418).

Ein geringerer / größerer Schaden von Rilpivirin + EMTRI/TENO im Vergleich zu Efavirenz + EMTRI/TENO ist für diese Endpunkte nicht belegt.

Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Abbruch führten

Abbildung 1 zeigt die Ergebnisse der 3 relevanten Studien zum Vergleich Rilpivirin + EMTRI/TENO vs. Efavirenz + EMTRI/TENO für den Endpunkt Abbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen.

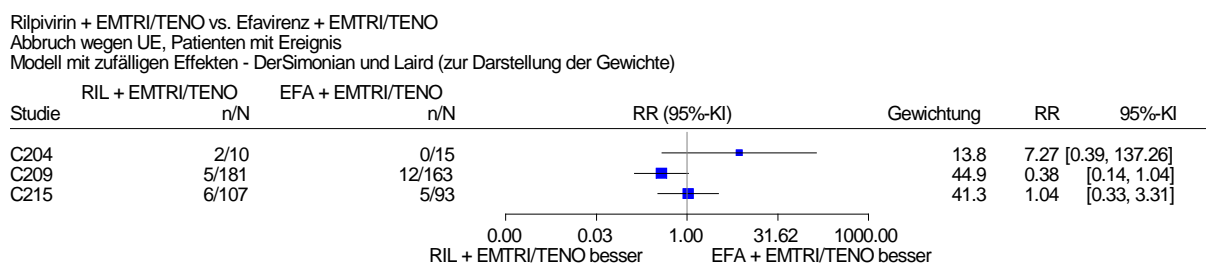


Abbildung 1: Meta-Analyse, unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch führten, Rilpivirin + EMTRI/TENO vs. Efavirenz + EMTRI/TENO

Aufgrund bestehender Heterogenität ($p < 0,2$) wurde in der Meta-Analyse kein Gesamteffektschätzer abgebildet. Eine weitere Untersuchung der Heterogenität war in diesem Fall nicht notwendig, da das Ergebnis aller 3 Einzelstudien nicht statistisch signifikant war.

Ein größerer / geringerer Schaden von Rilpivirin + EMTRI/TENO im Vergleich zu Efavirenz + EMTRI/TENO ist für diesen Endpunkt nicht belegt.

Unerwünschte Hautereignisse

Abbildung 2 zeigt die Ergebnisse der 3 relevanten Studien zum Vergleich Rilpivirin + EMTRI/TENO vs. Efavirenz + EMTRI/TENO für den Endpunkt Hautereignisse.

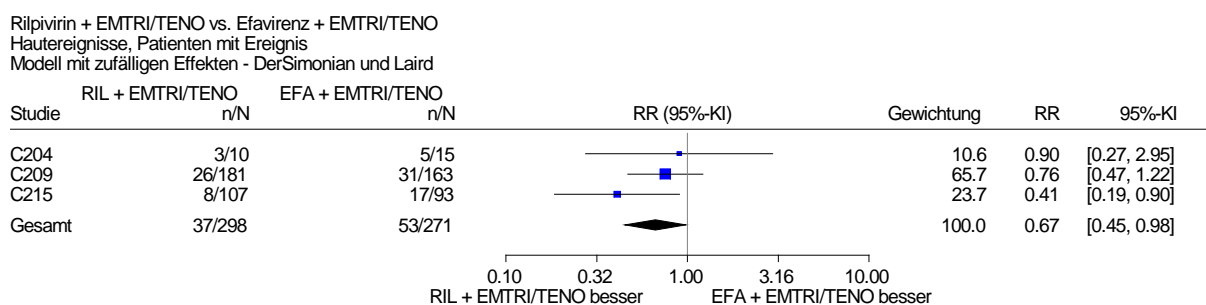


Abbildung 2: Meta-Analyse, unerwünschte Hautereignisse, Rilpivirin + EMTRI/TENO vs. Efavirenz + EMTRI/TENO

Unerwünschte Hautereignisse traten bei den mit Efavirenz + EMTRI/TENO behandelten Patienten häufiger auf als bei den Patienten, die Rilpivirin + EMTRI/TENO erhielten. Der Gesamteffekt der Meta-Analyse war statistisch signifikant und es lag keine Heterogenität zwischen den Einzelstudienresultaten vor. Jedoch ergab sich aufgrund der geringfügigen

Effektstärke (95 %-Konfidenzintervall des RR nicht vollständig unterhalb von 0,9) kein Beleg für einen geringeren Schaden zugunsten von Rilpivirin + EMTRI/TENO.

Ein größerer / geringerer Schaden von Rilpivirin + EMTRI/TENO im Vergleich zu Efavirenz + EMTRI/TENO ist für diesen Endpunkt nicht belegt.

Neurologische unerwünschte Ereignisse

Abbildung 3 zeigt die Ergebnisse der 3 relevanten Studien zum Vergleich Rilpivirin + EMTRI/TENO vs. Efavirenz + EMTRI/TENO für den Endpunkt neurologische UEs.

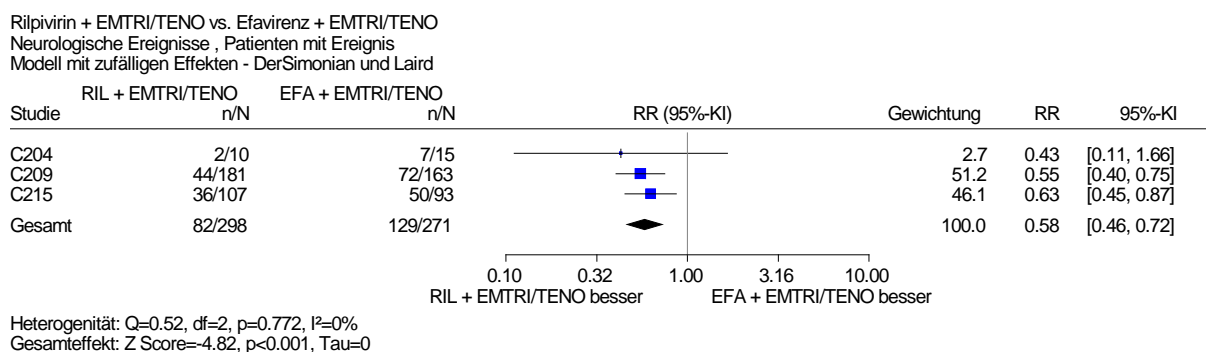


Abbildung 3: Meta-Analyse, neurologische unerwünschte Ereignisse, Rilpivirin + EMTRI/TENO vs. Efavirenz + EMTRI/TENO

Neurologische UEs traten bei den mit Efavirenz + EMTRI/TENO behandelten Patienten häufiger auf als bei den Patienten, die Rilpivirin + EMTRI/TENO erhielten. Der Gesamteffekt der Meta-Analyse war statistisch signifikant und es lag keine Heterogenität zwischen den Einzelstudienresultaten vor.

Da dieser Endpunkt aufgrund der defizitären Operationalisierung als potenziell hoch verzerrt bewertet wurde (siehe Tabelle 7 und [7] zur näheren Begründung), ergibt sich lediglich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Rilpivirin + EMTRI/TENO im Vergleich zu Efavirenz + EMTRI/TENO für den Endpunkt neurologische UEs.

2.4.4 Subgruppenanalysen

Um mögliche Effektmodifikatoren zu analysieren, wurden die jeweiligen Subgruppen auf potenzielle Effektmodifikationen mittels der Q-Statistik für zufällige Effekte untersucht. Dies wurde für die vom pU präsentierten Subgruppenmerkmale Alter (< 55 Jahre; ≥ 55 Jahre) und Geschlecht durchgeführt. Die Grenzwerte für das Alter wurden in den Studien vorab definiert. Entsprechende Analysen wurden seitens des pU für die von ihm als relevant eingestuften Endpunkte in der Zielpopulation durchgeführt. Die Ausnahme bildet hierbei der Endpunkt Gesamtmortalität für den keine Subgruppenergebnisse vorlagen.

Im Folgenden werden nur Ergebnisse für Subgruppen und Endpunkte präsentiert, bei denen Interaktionen zwischen Behandlungseffekt und Subgruppe nachweisbar waren. Voraussetzung für den Beleg unterschiedlicher Subgruppeneffekte war eine statistisch signifikante Interaktion ($p < 0,05$). Ein p-Wert zwischen 0,05 und 0,2 lieferte einen Hinweis auf Interaktion.

Die Subgruppenanalyse für das Merkmal Geschlecht ergab einen Hinweis auf unterschiedliche Effekte bei Männern und Frauen für das virologische Ansprechen. Für den Endpunkt neurologische Ereignisse zeigte sich ein Hinweis auf Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Die Resultate und Schlussfolgerungen zu den Subgruppen und Endpunkten werden im Folgenden dargestellt.

Geschlecht und Viruslast (virologisches Ansprechen)

Tabelle 12 zeigt die Ergebnisse zum virologischen Ansprechen in den Subgruppen Männer / Frauen für den Vergleich von Rilpivirin + EMTRI/TENO und Efavirenz + EMTRI/TENO.

Tabelle 12: Subgruppenergebnisse für das virologisches Ansprechen nach Geschlecht, Rilpivirin + EMTRI/TENO vs. Efavirenz + EMTRI/TENO

Endpunkt Studie Subgruppe	RIL + EMTRI/TENO		EFA + EMTRI/TENO		RIL + EMTRI/TENO vs. EFA + EMTRI/TENO
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95% KI] ^b p-Wert ^d
Viruslast (virologisches Ansprechen)					
C204					
Männer	8	7 (87,5) ^c	13	11 (84,6) ^c	0,81 [0,09; 7,58]
Frauen	2	0 (0) ^c	2	2 (100) ^c	5,00 [0,38; 66,01]
C209					
Männer	132	122 (92,4) ^c	127	107 (84,3) ^c	0,48 [0,23; 0,99]
Frauen	49	40 (81,6) ^c	36	29 (80,6) ^c	0,94 [0,39; 2,30]
C215					
Männer	82	74 (90,2) ^c	67	57 (85,1) ^c	0,65 [0,27; 1,56]
Frauen	25	22 (88,0) ^c	26	24 (92,3) ^c	1,56 [0,28; 8,56]
Meta-Analyse					
Männer					0,56 [0,33; 0,95]
Frauen					1,20 [0,57; 2,55]
Interaktionstest					
p = 0,104					
a: Anzahl Patienten in der Auswertung. b: Eigene Berechnungen. Das relative Risiko und die Konfidenzintervalle wurden auf Basis der Nonresponder berechnet. c: Prozente: Berechnung des Instituts. d: Eigene Berechnungen (Interaktionstest). Q-Statistik mit zufälligen Effekten. EFA: Efavirenz, EMTRI/TENO: Emtricitabin/Tenofovir, KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RIL: Rilpivirin, RR: relatives Risiko, vs.: versus					

Abbildung 4 zeigt die entsprechende Subgruppenanalyse. Die relativen Risiken wurden jeweils für die Nonresponder berechnet.

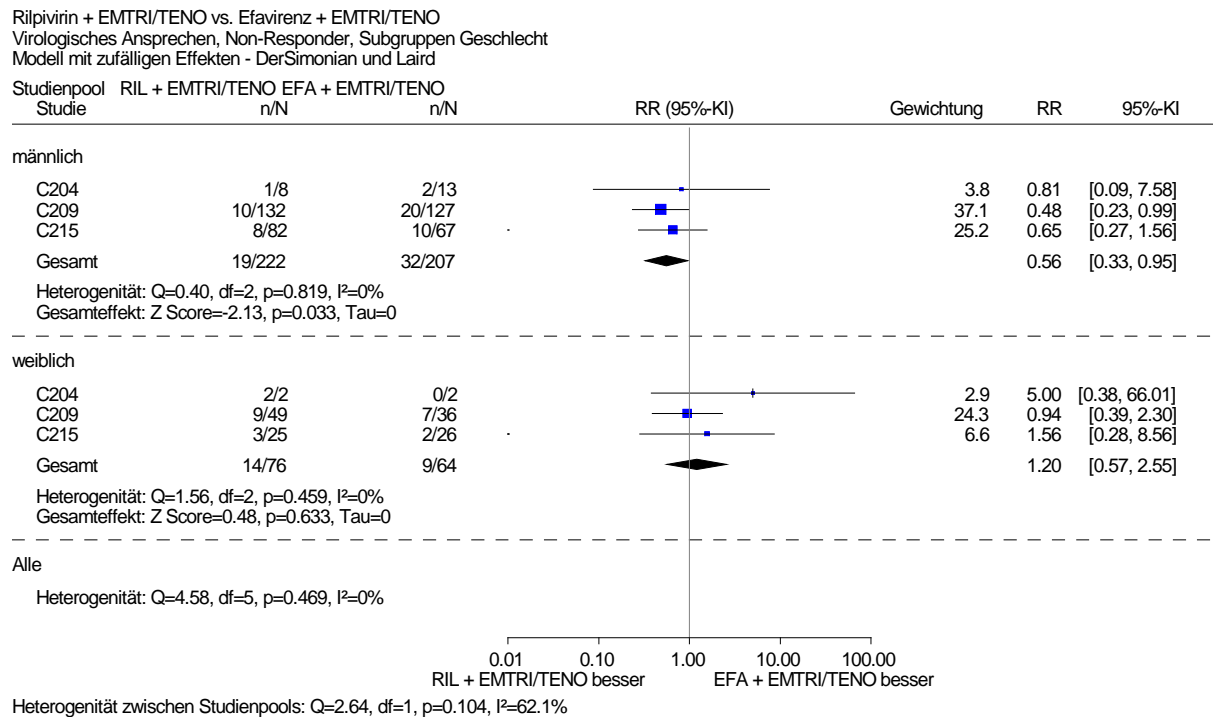


Abbildung 4: Meta-Analyse, Subgruppen nach Geschlecht, Viruslast (virologisches Ansprechen – Nonresponder), Rilpivirin + EMTRI/TENO vs. Efavirenz + EMTRI/TENO, Interaktionstest $p = 0,104$

Für das virologische Ansprechen zeigte sich ein Hinweis ($p = 0,104$) auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht.

Bei den Männern erreichte ein größerer Anteil von Patienten, die mit Rilpivirin + EMTRI/TENO behandelt wurden ein virologisches Ansprechen im Vergleich zu denen, die Efavirenz + EMTRI/TENO erhielten. Das Ergebnis der Meta-Analyse war für die Subgruppe der Männer statistisch signifikant ($p = 0,033$) und es lag keine Heterogenität vor.

Bei Frauen unterschieden sich die Anteile von Patientinnen mit virologischem Ansprechen zwischen Rilpivirin + EMTRI/TENO und Efavirenz + EMTRI/TENO nicht maßgeblich. Das Ergebnis der Meta-Analyse war für die Subgruppe der Frauen nicht statistisch signifikant und es lag keine Heterogenität vor.

Gesamtaussagen zum Zusatznutzen werden aufgrund dieser Ergebnisse getrennt für Männer und Frauen getroffen. Jedoch ist in diesem Fall zu beachten, dass aufgrund des Vorliegens eines Hinweises auf Effektmodifikation, unterschiedliche Behandlungseffekte für Männer und Frauen nicht eindeutig *belegt* sind. Der statistisch signifikante Effekt für Männer, der sich hinsichtlich der statistischen Signifikanz von demjenigen der Gesamtpopulation unterscheidet

(siehe Tabelle 9), ist deshalb mit einer erhöhten Unsicherheit behaftet. Dieser Unsicherheit würde regelhaft mit der Herabstufung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens der Männer (von Beleg auf Hinweis) Rechnung getragen. Auf Basis der in der Nutzenbewertung zum Monopräparat Rilpivirin präsentierten Daten, die unterschiedliche Behandlungseffekte für Männer und Frauen eindeutig belegten [7], wird diese Unsicherheit jedoch als sehr gering eingeschätzt, sodass in diesem Fall auf eine Herabstufung verzichtet wird. Dieses Vorgehen ist maßgeblich durch die vergleichbaren Größen der relativen Risiken für die jeweiligen Subgruppen in beiden Nutzenbewertungen begründet (Monopräparat: Männer = 0,50; Frauen = 1,06; Fixkombination: Männer = 0,56; Frauen = 1,20).

Zusammenfassend ergibt sich für Männer ein Beleg für einen Zusatznutzen von Rilpivirin + EMTRI/TENO im Vergleich zu Efavirenz + EMTRI/TENO für den Endpunkt Viruslast (virologisches Ansprechen). Für Frauen ist ein Zusatznutzen hingegen nicht belegt.

Auf Endpunktebene bleibt jedoch zu berücksichtigen, dass die Viruslast (virologisches Ansprechen) als Surrogat nicht klar validiert ist und lediglich als Surrogat mit ausreichender Validität bewertet wurde (zur weiteren Diskussion siehe [7]). Dieser erhöhten Unsicherheit wird nachfolgend durch die Einstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens („nicht quantifizierbar“) Rechnung getragen.

Alter und neurologische unerwünschte Ereignisse

Abbildung 5 zeigt die Meta-Analyse der 3 relevanten Studien zum Vergleich von Rilpivirin + EMTRI/TENO und Efavirenz + EMTRI/TENO für den Endpunkt neurologische UEs aufgeteilt nach Alterskategorien (< / \geq 55 Jahre).

Rilpivirin + EMTRI/TENO vs. Efavirenz + EMTRI/TENO
Neurologische Ereignisse, Subgruppen Alter
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

Studienpool RIL + EMTRI/TENO EFA + EMTRI/TENO
Studie n/N n/N

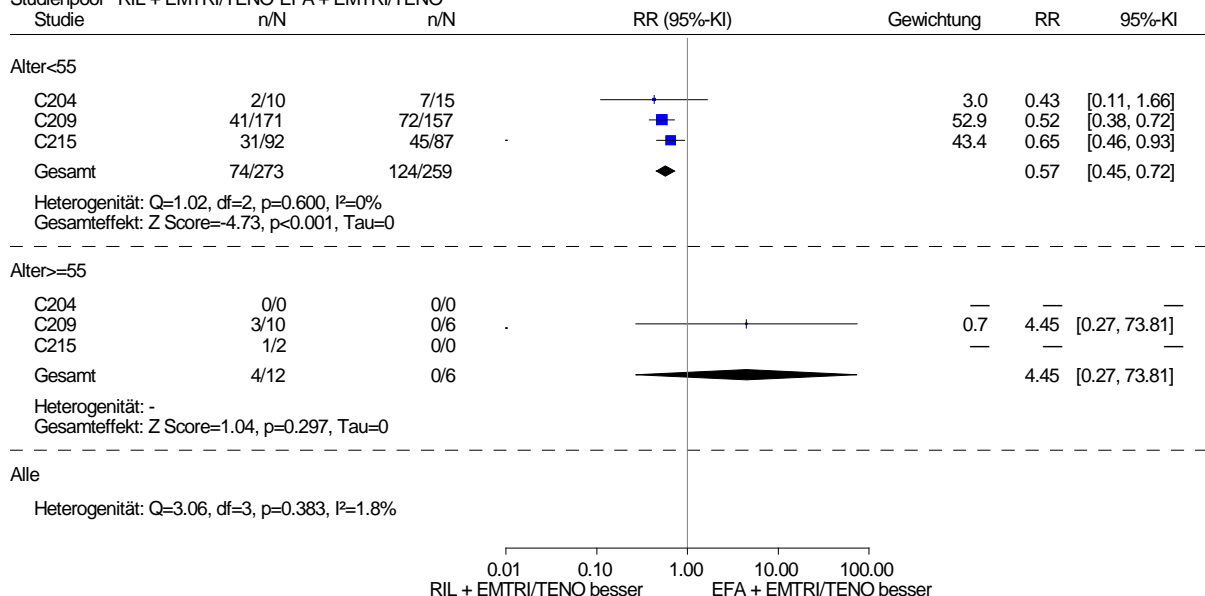


Abbildung 5: Meta-Analyse, Subgruppen nach Alter (< / \geq 55 Jahre), neurologische unerwünschte Ereignisse, Rilpivirin + EMTRI/TENO vs. Efavirenz + EMTRI/TENO, Interaktionstest $p = 0,153$

Für den Endpunkt neurologische UEs zeigte sich ein Hinweis ($p = 0,153$) auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Bei Patienten < 55 Jahre kam es unter der Behandlung mit Rilpivirin + EMTRI/TENO zu statistisch signifikant weniger neurologischen Ereignissen als unter der Behandlung mit Efavirenz + EMTRI/TENO. Dieser Effekt zeigte sich nicht in der Gruppe der Patienten ≥ 55 Jahre.

Da die angezeigte Interaktion allerdings ggf. alleine auf den stark unterschiedlichen Fallzahlen (532 Patienten < 55 Jahre, 18 Patienten ≥ 55 Jahre) beruht, sodass das Konfidenzintervall für Patienten ≥ 55 das der Patienten < 55 vollständig überdeckt, kann aus diesen Daten kein verlässliches Ergebnis abgeleitet werden.

Dieser Hinweis auf Effektmodifikation führt nicht zu getrennten Gesamtaussagen zum Zusatznutzen für Patienten < 55 / ≥ 55 Jahre.

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für antiretroviral nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) und einer Viruslast von $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in Anhang A der Nutzenbewertung A11-02 erläutert [10].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.4 präsentierte Datenlage ergab für **Männer** einen Beleg für einen Zusatznutzen für den Endpunkt Viruslast (virologisches Ansprechen). Die Viruslast stellt ein ausreichend valides Surrogat für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“ dar, welcher als schwere / schwerwiegende Symptomatik eingestuft wurde.

Darüber hinaus ergab sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden bezüglich neurologischer unerwünschter Ereignisse (Gesamteffekt **für Männer und Frauen** gemeinsam).

Ausgehend von diesen Ergebnissen wurde das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Rilpivirin + EMTRI/TENO vs. Efavirenz + EMTRI/TENO

		Effektschätzer [95 %-KI] / Ereignisanteil Rilpivirin + EMTRI/TENO vs. Efavirenz + EMTRI/TENO / p-Wert / Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität			
Gesamt mortalität		Entfällt ^c	Geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität			
AIDS-definierende Erkrankungen / Tod berücksichtigt über das Surrogat Viruslast (virologisches Ansprechen) ^d	Männer^e	Nicht quantifizierbar. Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
	Frauen^e	Ergebnis nicht statistisch signifikant.	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen Geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
SF-36v2	körperliche Gesundheit	Ergebnis nicht statistisch signifikant. SMD 0,86 [-0,68; 2,41] p = 0,273	Zusatznutzen / größerer Schaden nicht belegt
	psychische Gesundheit	Ergebnis nicht statistisch signifikant. SMD 0,63 [-1,34; 2,60] p = 0,530	
Nebenwirkungen			
UEs (Gesamtrate)		RR 1,02 [0,96; 1,08] 89,9 % vs. 88,2 % p = 0,524	Größerer / geringerer Schaden nicht belegt
SUEs (Gesamtrate)		RR 0,69 [0,38; 1,24] 6,0 % vs. 9,2 % p = 0,212	Größerer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs (Gesamtrate)		Zusammenfassende Auswertung der Patienten mit Abbruch aufgrund von UEs konnte wegen zu hoher Heterogenität zwischen den Studien nicht vorgenommen werden. Ein größerer oder geringerer Schaden ist nicht ableitbar.	Größerer / geringerer Schaden nicht belegt
Unerwünschte Hautereignisse		RR 0,67 [0,45; 0,98] 12,4 % vs. 19,6 % p = 0,039	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ ≥ 0,9 Größerer / geringerer Schaden nicht belegt ^f

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Rilpivirin + EMTRI/TENO vs. Efavirenz + EMTRI/TENO (Fortsetzung)

	Effektschätzer [95 %-KI] / Ereignisanteil Rilpivirin + EMTRI/TENO vs. Efavirenz + EMTRI/TENO / p-Wert / Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Neurologische UEs	RR 0,58 [0,46; 0,72] 27,5 % vs. 47,6 % p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,8 Geringerer Schaden, Ausmaß beträchtlich
Psychiatrische UEs	RR 0,79 [0,60; 1,04] 23,8 % vs. 30,3 % p = 0,087	Größerer / geringerer Schaden nicht belegt

a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen.
b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) des beobachteten Effektes (siehe [10]).
c: Zu geringer Anteil von Patienten mit Ereignis.
d: Das virologische Ansprechen wurde als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt (kombinierter Endpunkt aus AIDS-definierenden Erkrankungen / Tod) als ausreichend valide eingeschätzt, um in der Nutzenbewertung berücksichtigt zu werden (zur detaillierten Begründung siehe [7]).
e: Aufspaltung der Population aufgrund eines Hinweises auf Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht.
f: Da obere Grenze des Konfidenzintervalls nicht unterhalb der Schwelle von 0,9 liegt.
EMTRI/TENO: Emtricitabin/Tenofovir, KI: Konfidenzintervall, KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall, RR: relatives Risiko, SF-36v2: Short Form 36, Version 2, SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Die Zusammenfassung der Resultate, die die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bestimmen, ist in Tabelle 14 und Tabelle 15 dargestellt, aufgeteilt nach den relevanten Subgruppen.

Die Aussagen zum Zusatznutzen beschränken sich auf eine maximale Behandlungsdauer von 48 Wochen.

Tabelle 14: Männer: positive und negative Effekte aus der Bewertung von Rilpivirin + EMTRI/TENO im Vergleich zu Efavirenz + EMTRI/TENO

Positive Effekte	Negative Effekte
Beleg für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar (schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen berücksichtigt über die Viruslast [virologisches Ansprechen])	-
Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (nicht schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen: neurologische unerwünschte Ereignisse)	-

In der Gesamtschau verbleiben für die Gruppe der Männer 2 positive Ergebnisse unterschiedlicher Ergebnissicherheit (ein Beleg und ein Hinweis) zugunsten von Ralpivirin + EMTRI/TENO. Für den Endpunkt Viruslast (virologisches Ansprechen) ist das Ausmaß „nicht quantifizierbar“, für den Endpunkt neurologische unerwünschte Ereignisse ist das Ausmaß „beträchtlich“.

In der Gesamtschau ist die Abwägung eines beträchtlichen und eines nicht quantifizierbaren Zusatznutzens schwierig, da unklar bleibt, in welche Größenordnung sich der nicht quantifizierbare Zusatznutzen einordnen lässt. In diesem Fall war es jedoch möglich, den Beleg für einen Zusatznutzen im Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“ aufgrund der ausreichenden Validität des Surrogats als stützend für die Ergebnissicherheit der ohnehin positiven Gesamtaussage heranzuziehen.

Zusammenfassend ergibt sich für antiretroviral nicht vorbehandelte erwachsene **Männer** mit einer HIV-1-Infektion und einer Viruslast von $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml ein Beleg für einen Zusatznutzen (Ausmaß: beträchtlich) von Ralpivirin + EMTRI/TENO im Vergleich zu Efavirenz + EMTRI/TENO.

Tabelle 15: Frauen: positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ralpivirin + EMTRI/TENO im Vergleich zu Efavirenz + EMTRI/TENO

Positive Effekte	Negative Effekte
Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (nicht schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen: neurologische unerwünschte Ereignisse)	-

In der Gesamtschau verbleibt für die Gruppe der Frauen ein positives Ergebnis zugunsten von Ralpivirin + EMTRI/TENO mit dem Ausmaß „beträchtlich“ und der Wahrscheinlichkeit Hinweis (neurologische unerwünschte Ereignisse). Eine Abwägungsentscheidung ist nicht erforderlich.

Zusammenfassend ergibt sich für antiretroviral nicht vorbehandelte erwachsene **Frauen** mit einer HIV-1-Infektion und einer Viruslast von $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml ein Hinweis auf einen Zusatznutzen (Ausmaß: beträchtlich) von Ralpivirin + EMTRI/TENO im Vergleich zu Efavirenz + EMTRI/TENO.

2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung

In der nachfolgenden Tabelle 16 wird das Ergebnis der Nutzenbewertung der fixen Wirkstoffkombination Ralpivirin/Emtricitabin/Tenofovir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dargestellt.

Tabelle 16: Zusammenfassung – Ralpivirin/Emtricitabin/Tenofovir: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

	Population	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
1	Antiretroviral nicht vorbehandelte erwachsene Männer mit einer Viruslast $\leq 100\ 000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml	Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovir	Beleg für einen Zusatznutzen (Ausmaß beträchtlich) von Ralpivirin/Emtricitabin/Tenofovir
2	Antiretroviral nicht vorbehandelte erwachsene Frauen mit einer Viruslast $\leq 100\ 000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml	Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovir	Hinweis auf einen Zusatznutzen (Ausmaß beträchtlich) von Ralpivirin/Emtricitabin/Tenofovir

HIV: humanes Immundefizienzvirus

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

C204

Tibotec. A phase Ib randomized, partially blinded, dose-finding trial of TMC278 in antiretroviral naive HIV-1 infected subjects: primary 48-week analysis; study TMC278-C204; clinical research report [unveröffentlicht]. 2007.

Tibotec Pharmaceuticals. TMC278-C204: TMC278 in treatment naive HIV-1 infected subjects [online]. In: Clinicaltrials.gov. 31.05.2012 [Zugriff: 21.06.2012]. URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00110305>.

C209

Cohen C, Molina JM, Cahn P, Cloted B, Fourie J. Pooled week 48 efficacy and safety results from ECHO and THRIVE, two double-blind, randomised, phase III trials comparing TMC278 versus efavirenz in treatment-naïve, HIV-1-infected patients [Präsentationsfolien]. XVIII International AIDS Conference; 18.-23.07.2010; Wien, Österreich.

Cohen C, Moline JM, Chetchotisakd P, Lazzarin A, Rhame F, Stellbrink HJ et al. Pooled week 96 efficacy, resistance and safety results from the double-blind, randomised, phase III trials comparing rilpivirine (RPV, TMC278) versus efavirenz (EFV) in treatment-naïve, HIV-1-infected adults [online]. In: 6th International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention; 17.-20.07.2011; Rom, Italien. [Zugriff: 27.03.2012]. URL: <http://www.criine.org/templates/cr/pdfs/Poster-Rome-week-96-Final.pdf>.

Hodder S, Arasteh K, De Wet J, Gathe J, Gold J, Kumar P. Effect of gender and race analyses on week 48 efficacy and safety findings in treatment-naïve, HIV-1-infected patients enrolled in ECHO and THRIVE [Poster]. 48th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America; 21.-24.10.2010; Vancouver, Kanada.

Mills A, Antinori A, Clotet B, Fisher M, Fourie J, Herrera G. Neurologic and psychiatric safety profile of TMC278 compared with efavirenz in treatment-naïve, HIV-1-infected patients: pooled analysis from the randomized, double blind, phase III ECHO and THRIVE trials at 48 weeks [online]. In: 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 27.02.-02.03.2011; Boston, USA. [Zugriff: 27.03.2012]. URL: http://www.hivandhepatitis.com/2011_conference/croi2011/posters/mills.pdf.

Mills A, Vanveggel S, Boven K, Guyer B, Chuck SK. Significantly lower incidence of lipid abnormalities and neuropsychiatric adverse events (AEs) with rilpivirine (RPV) compared to efavirenz (EFV) in treatment-naïve HIV-1-infected adult patients: emtricitabine/tenofovir DF (FTC/TDF) subset from pooled analysis of the phase III ECHO and THRIVE trials at 48 weeks [Poster]. 13th International Workshop on Adverse Drug Reactions and Co-morbidities in HIV; 14.-16.07.2011; Rom, Italien.

Molina JM, Cahn P, Grinsztejn B, Lazzarin A, Mills A, Saag M et al. Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naive adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blind active-controlled trial. *Lancet* 2011; 378(9787): 238-246.

Nelson M, Gazzard B, Walmsley S, Ruane P, Jayaweera D, Vanveggel S et al. Pooled week 48 safety and efficacy results from ECHO and THRIVE phase III trials comparing rilpivirine vs. efavirenz in treatment-naive HIV-1-infected patients receiving FTC/TDF [Poster]. 17th Annual Conference of the British HIV Association; 06.-08.04.2011; Bournemouth, Großbritannien.

Rimsky L, Vingerhoets J, Van Eygen V, Eron J, Cloted B, Vanveggel S. Genotypic and phenotypic characterization of HIV-1 isolates obtained from patients failing rilpivirine (RPV, TMC278) in the phase III studies ECHO and THRIVE: 48 week analysis [online]. In: 20th International Workshop on HIV & Hepatitis Virus Drug Resistance and Curative Strategies; 07.-11.06.2011; Los Cabos, Mexiko. [Zugriff: 27.03.2012]. URL: http://hivdb.stanford.edu/pages/pdf/RPV_IHDRW_2011_Poster_9.pdf.

Tibotec. A phase III, randomized, double-blind trial of TMC278 25 mg q.d. versus efavirenz 600 mg q.d. in combination with a fixed background regimen consisting of tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naïve HIV-1 infected subjects: study TMC278-TiDP6-C209; week 48 analysis report [unveröffentlicht] 2010.

Tibotec Pharmaceuticals. TMC278-TiDP6-C209: a clinical trial in treatment naive HIV-1 patients comparing TMC278 to efavirenz in combination with tenofovir + emtricitabine [online]. In: *Clinicaltrials.gov*. 13.06.2012 [Zugriff: 20.06.2012]. URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00540449>.

C215

Cohen C, Molina JM, Cahn P, Cloted B, Fourie J. Pooled week 48 efficacy and safety results from ECHO and THRIVE, two double-blind, randomised, phase III trials comparing TMC278 versus efavirenz in treatment-naïve, HIV-1-infected patients [Präsentationsfolien]. XVIII International AIDS Conference; 18.-23.07.2010; Wien, Österreich.

Cohen C, Moline JM, Chetchotisakd P, Lazzarin A, Rhame F, Stellbrink HJ et al. Pooled week 96 efficacy, resistance and safety results from the double-blind, randomised, phase III trials comparing rilpivirine (RPV, TMC278) versus efavirenz (EFV) in treatment-naïve, HIV-1-infected adults [online]. In: 6th International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention; 17.-20.07.2011; Rom, Italien. [Zugriff: 27.03.2012]. URL: <http://www.crine.org/templates/cr/pdfs/Poster-Rome-week-96-Final.pdf>.

Cohen CJ, Andrade-Villanueva J, Clotet B, Fourie J, Johnson MA, Ruxrungtham K et al. Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naive adults infected with HIV-1 (THRIVE): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2011; 378(9787): 229-237.

Hodder S, Arasteh K, De Wet J, Gathe J, Gold J, Kumar P. Effect of gender and race analyses on week 48 efficacy and safety findings in treatment-naïve, HIV-1-infected patients enrolled in ECHO and THRIVE [Poster]. 48th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America; 21.-24.10.2010; Vancouver, Kanada.

Mills A, Antinori A, Clotet B, Fisher M, Fourie J, Herrera G. Neurologic and psychiatric safety profile of TMC278 compared with efavirenz in treatment-naïve, HIV-1-infected patients: pooled analysis from the randomized, double blind, phase III ECHO and THRIVE trials at 48 weeks [online]. In: 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 27.02.-02.03.2011; Boston, USA. [Zugriff: 27.03.2012]. URL: http://www.hivandhepatitis.com/2011_conference/croi2011/posters/mills.pdf.

Mills A, Vanveggel S, Boven K, Guyer B, Chuck SK. Significantly lower incidence of lipid abnormalities and neuropsychiatric adverse events (AEs) with rilpivirine (RPV) compared to efavirenz (EFV) in treatment-naïve HIV-1-infected adult patients: emtricitabine/tenofovir DF (FTC/TDF) subset from pooled analysis of the phase III ECHO and THRIVE trials at 48 weeks [Poster]. 13th International Workshop on Adverse Drug Reactions and Co-morbidities in HIV; 14.-16.07.2011; Rom, Italien.

Nelson M, Gazzard B, Walmsley S, Ruane P, Jayaweera D, Vanveggel S et al. Pooled week 48 safety and efficacy results from ECHO and THRIVE phase III trials comparing rilpivirine vs. efavirenz in treatment-naïve HIV-1-infected patients receiving FTC/TDF [Poster]. 17th Annual Conference of the British HIV Association; 06.-08.04.2011; Bournemouth, Großbritannien.

Rimsky L, Vingerhoets J, Van Eygen V, Eron J, Clotet B, Vanveggel S. Genotypic and phenotypic characterization of HIV-1 isolates obtained from patients failing rilpivirine (RPV, TMC278) in the phase III studies ECHO and THRIVE: 48 week analysis [online]. In: 20th International Workshop on HIV & Hepatitis Virus Drug Resistance and Curative Strategies; 07.-11.06.2011; Los Cabos, Mexiko. [Zugriff: 27.03.2012]. URL: http://hivdb.stanford.edu/pages/pdf/RPV_IHDRW_2011_Poster_9.pdf.

Tibotec. A phase III, randomized, double-blind trial of TMC278 25 mg q.d. versus efavirenz 600 mg q.d. in combination with a background regimen containing 2 nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral-naïve HIV-1 infected subjects: study TMC278-TiDP6-215; week 48 analysis report [unveröffentlicht]. 2010.

Tibotec Pharmaceuticals. TMC278-TiDP6-C215: a clinical trial in treatment naïve HIV-subjects patients comparing TMC278 to efavirenz in combination with 2 nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors [online]. In: Clinicaltrials.gov. 14.05.2012 [Zugriff: 21.06.2012]. URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00543725>.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovir: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A12-02 [online]. 12.04.2012 [Zugriff: 22.06.2012]. (IQWiG-Berichte; Band 125). URL: https://www.iqwig.de/download/A12-02_Rilpivirin-Emtricitabin-Tenofovir_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf.
2. Gilead Sciences. Stellungnahme zu Emtricitabin, Rilpivirin, Tenofovirdisoproxil [online]. URL: <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/28>.
3. Hill AM, DeMasi R, Dawson D. Meta-analysis of antiretroviral effects on HIV-1 RNA, CD4 cell count and progression to AIDS or death. *Antivir Ther* 1998; 3(3): 139-145.
4. Katzenstein DA, Hammer SM, Hughes MD, Gundacker H, Jackson JB, Fiscus S et al. The relation of virologic and immunologic markers to clinical outcomes after nucleoside therapy in HIV-infected adults with 200 to 500 CD4 cells per cubic millimeter. *N Engl J Med* 1996; 335(15): 1091-1098.
5. 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. *J Infect Dis* 1998; 177(1): 40-47.
6. 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* 1999; 13(7): 797-804.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Rilpivirin: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A12-04 [online]. 12.04.2012 [Zugriff: 22.06.2012]. (IQWiG-Berichte; Band 127). URL: https://www.iqwig.de/download/A12-04_Rilpivirin_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf.
8. Gilead. Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 11.2011 [Zugriff: 18.01.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
9. Chan IS, Zhang Z. Test-based exact confidence intervals for the difference of two binomial proportions. *Biometrics* 1999; 55(4): 1202-1209.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ticagrelor: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A11-02 [online]. 29.09.2011 [Zugriff: 10.10.2011]. (IQWiG-Berichte; Band 96). URL: https://www.iqwig.de/download/A11-02_Ticagrelor_Nutzenbewertung_%C2%A735a_SGB_V_.pdf.