

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviridisoproxil
(Eviplera[®])*

Gilead Sciences GmbH

Modul 4 A

*Behandlung von Erwachsenen mit HIV-1-Infektion und
einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL,
bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die
bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der
NNRTI, Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis	8
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	12
4.2 Methodik.....	23
4.2.1 Fragestellung.....	23
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	25
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	28
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	28
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	29
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	30
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	31
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	31
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	33
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	33
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	34
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	42
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	45
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	46
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	47
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	50
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	50
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	50
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	50
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	53
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	55
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	58
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	64
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	64
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	65
4.3.1.3.1.1 Virologische Wirksamkeit – RCT.....	66
4.3.1.3.1.2 Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl) – RCT.....	71
4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Therapiezufriedenheit, HIVTSQ) – RCT.....	73

4.3.1.3.1.4	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Qualitative Patienten- Beurteilung von HIV- und ART-assoziierten Symptomen, HIVSI) – RCT	76
4.3.1.3.1.5	Unerwünschte Ereignisse – RCT.....	81
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	89
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	107
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	111
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	111
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	111
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	112
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	112
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	112
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	115
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	115
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	115
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	116
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	116
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	116
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	117
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	117
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	118
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	118
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	118
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	118
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	119
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	119
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	120
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	120
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	120
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	136
4.4.4	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens....	137
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	138
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	138
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	138
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	138
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	139
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	143
4.7	Referenzliste.....	143
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		149

Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....	153
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund	155
Anhang 4-D : Liste der abgebrochenen Studien	156
Anhang 4-E : Liste der laufenden Studien.....	157
Anhang 4-F : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT.....	158
Anhang 4-G : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	171

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Gegenüberstellung von Zusatznutzen und Schaden von FTC/RPV/TDF im Vergleich zu SBR (zwei NRTI + PI/r)	15
Tabelle 4-2: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss für den Vergleich von FTC/RPV/TDF versus eine individuelle antiretrovirale Therapie	25
Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	51
Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
Tabelle 4-5: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	56
Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	59
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen (Disposition) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	61
Tabelle 4-11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
Tabelle 4-13: Operationalisierung von virologische Wirksamkeit	66
Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für virologische Wirksamkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
Tabelle 4-15: Ergebnisse für virologische Wirksamkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zulassungspopulation, Woche 24, FAS)	69
Tabelle 4-16: Ergebnisse für virologische Wirksamkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zulassungspopulation, Woche 24, PP-Set).....	70
Tabelle 4-17: Operationalisierung von immunologischer Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl).....	71
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für immunologischer Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-19: Ergebnisse für immunologischer Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zulassungspopulation, Woche 24, FAS)	72
Tabelle 4-20: Operationalisierung von gesundheitsbezogene Lebensqualität (HIVTSQ).....	73

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität (HIVTSQ) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
Tabelle 4-22: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (HIVTSQ Total Score) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zulassungspopulation, Woche 24, Safety Analysis Set)	75
Tabelle 4-23: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (HIVTSQ Responderanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zulassungspopulation, Woche 24, Safety Analysis Set)	75
Tabelle 4-24: Operationalisierung von gesundheitsbezogene Lebensqualität (HIVSI)	76
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität (HIVSI) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Tabelle 4-26: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (HIVSI, Anzahl Patienten ohne Symptom) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zulassungspopulation, Woche 24, Safety Analysis Set)	78
Tabelle 4-27: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (HIVSI, Signifikante Verbesserung von Items) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zulassungspopulation, Woche 24, Safety Analysis Set)	80
Tabelle 4-28: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen	81
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	82
Tabelle 4-30: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zulassungspopulation, Woche 24, Safety Analysis Set)	86
Tabelle 4-31: Ergebnisse für häufigste unerwünschte Ereignisse ($\geq 10\%$ in einem Behandlungsarm) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zulassungspopulation, Studie GS106, Safety Analysis Set)	88
Tabelle 4-32: Übersicht über alle durchgeführten Interaktionstests	91
Tabelle 4-33: Subgruppenanalysen, stratifiziert nach Alter, für Studie GS106 (Woche 24) ...	96
Tabelle 4-34: Subgruppenanalysen, stratifiziert nach Geschlecht, für Studie GS106 (Woche 24)	98
Tabelle 4-35: Subgruppenanalysen, stratifiziert nach LPV/r-haltiger Vortherapie, für Studie GS106 (Woche 24)	101
Tabelle 4-36: Subgruppenanalysen, stratifiziert nach TDF-haltiger Vortherapie, für Studie GS106 (Woche 24)	104
Tabelle 4-37: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	112
Tabelle 4-38: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	113
Tabelle 4-39: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	113
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	114
Tabelle 4-41: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche	114

Tabelle 4-42: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	116
Tabelle 4-43: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	116
Tabelle 4-44: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	117
Tabelle 4-45: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	118
Tabelle 4-46: Ausmaß des Zusatznutzen von FTC/RPV/TDF gegenüber SBR auf Endpunktebene	123
Tabelle 4-47: Gegenüberstellung von Zusatznutzen und Schaden von FTC/RPV/TDF im Vergleich zu SBR.....	136
Tabelle 4-48: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	137
Tabelle 4-49: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens	138
Tabelle 4-50: Ovid: Suchstrategie EMBASE 1947 to 2013 November 07.....	150
Tabelle 4-51: Ovid: Suchstrategie MEDLINE(R) without Revisions 1946 to October Week 5 2013.....	151
Tabelle 4-52: Ovid: Suchstrategie Cochrane 1991 to October 2013	152
Tabelle 4-53 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel	156
Tabelle 4-54 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel.....	157
Tabelle 4-55 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GS-US-264-0106.....	159
Tabelle 4-56 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GS-US-264-0106	172

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Inzidenz und Prävalenz des Auftretens abnormer Träume in den Studien GS102 (EVG/COBI/FTC/TDF vs. EFV/FTC/TDF) und GS103 (EVG/COBI/FTC/TDF vs. ATV/r+FTC/TDF)	18
Abbildung 2: Relation zwischen Veränderung der CD4-Zellzahl und der Hazard für klinische Ereignisse (Aids/Tod) [17]	39
Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	54
Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	55
Abbildung 5: Inzidenz und Prävalenz des Auftretens abnormer Träume in den Studien GS102 (EVG/COBI/FTC/TDF vs. EFV/FTC/TD) und GS103 (EVG/COBI/FTC/TDF vs. ATV/r+FTC/TDF).....	84
Abbildung 6: Inzidenz und Prävalenz des Auftretens abnormer Träume in den Studien GS102 (EVG/COBI/FTC/TDF vs. EFV/FTC/TDF) und GS103 (EVG/COBI/FTC/TDF vs. ATV/r+FTC/TDF)	131
Abbildung 7: Relation zwischen Veränderung der CD4-Zellzahl und der Hazard für klinische Ereignisse (Aids/Tod) [17]	142
Abbildung 8: Flow-Chart zu Studie GS-US-264-0106	170

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
/r	Geboostert mit Ritonavir
3TC	Lamivudin
ABC	Abacavir
ACTG	AIDS Clinical Trial Groups
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
ATV	Atazanavir
AZT	Zidovudin (auch: Azidothymidin)
CD4	Cluster of Differentiation 4 (Zelloberflächenantigen)
CDC	Centres for Disease Control and Prevention
COBI	Cobicistat
CONSORT	Consolidated Standards Of Reporting Trials
CT	kontrollierte Studie (Controlled Trial)
DAIDS	Division of Acquired Immunodeficiency Syndrome
DAIG	Deutsche AIDS-Gesellschaft
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DRV	Darunavir
EACS	European AIDS Clinical Society
ECHO	Efficacy Comparison in Treatment-naive, HIV-infected Subjects of TMC278 and Efavirenz
eCRF	electronic Case Report Form
EFV	Efavirenz
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EVG	Elvitegravir
FAS	Full Analysis Set
FDA	U.S. Food and Drug Administration
FDC	Fixkombination (Fixed Dose Combination)
FEM	Modell mit festen Effekten
FTC	Emtricitabin

G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
GSI	Gilead Sciences, Inc.
HAART	Hochaktive antiretrovirale Therapie (Highly Active Antiretroviral Therapy)
HIV-1	Humanes Immundefizienz-Virus Typ 1
HIVSI	HIV Symptom Index
HIVTSQ	HIV Treatment Satisfaction Questionnaire
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
IPD	Individuelle Patientendaten
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention To Treat
IVRS/IWRS	Interaktives Sprach-/Webdialogsystem
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last observation carried forward
LPV	Lopinavir
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
NDA	New Drug Application
NNRTI	Nicht-nukleosidischer Reverse Transkriptase-Inhibitor
NRTI	Nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
OR	Odds Ratio
PI	Proteaseinhibitor
POR	Peto Odds Ratio
PP	Per-Protokoll
PT	Preferred Term
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
REM	Modell mit zufälligen Effekten
RNA	Ribonukleinsäure (ribonucleic acid)

RPV	Rilpivirin
RT	Reverse Transkriptase
RTV	Ritonavir
SBR	Unveränderte Fortführung der Therapie (Stay on Baseline Regimen, hier bestehend aus 2 NRTI + PI/r)
SD	Standardabweichung (Standard deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
STE	Surrogate Threshold Effects
STR	Eintablettenregime (Single-Tablet-Regime)
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
TDF	Tenofoviridisoproxil (vorliegend als Fumarat)
THRIVE	TMC278 against HIV, in a once-daily Regimen Versus Efavirenz
TLOVR	Zeit bis zum Verlust des virologischen Ansprechens (Time to Loss of Virological Response)
TMC278	Rilpivirin
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala
vs	Versus
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZN	Zusatznutzen

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.

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden (Abschnitt 4.3), solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, müssen jedoch vorgelegt werden. Zu diesem Zweck enthält die Dokumentvorlage den Abschnitt 4.4.4, der ausschließlich in Dossiers für die oben genannten Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens bearbeitet werden soll. In diesem Abschnitt sind Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich der begründenden Nachweise vorzulegen. Weitere Abschnitte von Modul 4 können dabei nach Bedarf bearbeitet werden.

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 der vorliegenden Untersuchung ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens des Single-Tablet-Regimen (STR) Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviridisoproxil (Eviplera[®], im Folgenden: FTC/RPV/TDF) im Vergleich zu einer individuellen antiretroviralen Therapie bei antiretroviral vorbehandelten Patienten [1].

Im November 2011 wurde von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) die zentrale Zulassung für FTC/RPV/TDF für das Anwendungsgebiet „Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) bei antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL“ erteilt. Die Nutzenbewertung für diese Patientenpopulation mit Anerkennung eines Belegs für einen geringen Zusatznutzen für die gesamte Patientenpopulation durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) erfolgte mit Beschluss vom 5. Juli 2012 [2].

Basierend auf den vorliegenden Studien zur Umstellung antiretroviral vorbehandelter Patienten wurde für FTC/RPV/TDF im Januar 2013 bei der EMA der Antrag auf Erweiterung der Zulassung auf antiretroviral vorbehandelte Patienten eingereicht. Die gemäß neuer Indikation zugelassene Patientenpopulation umfasst „Erwachsene mit HIV-1-Infektion (Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1) und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI), Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1). Die Anwendung von Eviplera sollte wie bei anderen antiretroviralen Arzneimitteln von einem genotypischen Resistenztest begleitet werden und/oder historische Resistenzdaten sollten berücksichtigt werden sind (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1)“. Der Übersichtlichkeit halber wird im Folgenden auf den Verweis der weiteren zu beachtenden Abschnitte und den Hinweis zur Durchführung eines Resistenztests verzichtet [3].

Entsprechend umfasst die Zulassungserweiterung „**antiretroviral vorbehandelte** Erwachsene mit HIV-1-Infektion (Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1) und einer Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI), Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind.“

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist somit die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von FTC/RPV/TDF bei antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen mit HIV-1-Infektion (Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1) und einer Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI), Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind.

Datenquellen

Die Bewertung des Zusatznutzens von FTC/RPV/TDF basiert auf einer aktiv-kontrollierten randomisierten Studie, die das zu bewertende Arzneimittel nach Umstellung von einem antiretroviralen Regime bestehend aus zwei NRTI in Kombination mit einem geboosterten Proteaseinhibitor (PI/r) mit der Fortführung dieses Regimes direkt vergleicht. Es wurden Daten zu Woche 24 präsentiert.

Außerdem wurden post-hoc durchgeführte Subgruppenanalysen dargestellt.

Die Patienten in dieser Studie waren im Vergleichsarm nicht auf einen bestimmten Backbone eingeschränkt. Da es für eine individuelle antiretrovirale Therapie per definitionem keine Beschränkung auf bestimmte Substanzen, bzw. Substanzkombinationen oder Substanzklassen, und damit auch keinen Ausschluss von Substanzen gibt, wurden keine Subpopulationen hinsichtlich des Backbones dargestellt.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Einschlusskriterien für die einzuschließenden Studien wurden wie folgt definiert:

- Population: Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion (Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1) und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI), Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind
- Intervention: Einmal täglich 200 mg Emtricitabin, 25 mg Rilpivirin und 245 mg Tenofovirdisoproxil (FTC/RPV/TDF)
- Vergleichstherapie: Individuelle antiretrovirale Therapie unter Beachtung der jeweiligen Zulassung der Arzneimittel
- Endpunkte: Virologisches Ansprechen (Viruslast $<$ Nachweisgrenze von 50 Kopien/mL), Virologisches Versagen (Viruslast \geq Nachweisgrenze von 50 Kopien/mL), Veränderung der Cluster of Differentiation 4 (CD4)-Zellzahl, gesundheitsbezogene Lebensqualität (Patient-Reported Outcomes: Therapiezufriedenheit [HIV Treatment Satisfaction Questionnaire; HIVTSQ], qualitative Patientenbeurteilung von HIV- und ART-assoziierten Symptomen [HIV Symptom Index; HIVSI]), Mortalität, Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, unerwünschte Ereignisse Grad 3-4, Aids-definierende Ereignisse (Centres for Disease Control and Prevention [CDC] Klasse C), Erkrankungen des Nervensystems [Systemorganklasse; SOC], psychiatrische Erkrankungen [SOC] und Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes [SOC]
- Studientyp: Randomisierte kontrollierte Studien (RCT), kontrollierte Studien (CT)
- Studiendauer: ≥ 24 Wochen

- Publikationstyp: Vollpublikation, Studienbericht oder Registereintrag verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht

Die Ausschlusskriterien wurden wie folgt festgelegt:

- Population: Patienten mit anderen Infektionen, nicht-vorbehandelte Patienten oder Kinder und Jugendliche
- Intervention: Andere Intervention oder abweichende Dosierungen
- Vergleichstherapie: nicht zutreffend
- Endpunkte: Keiner der unter den Einschlusskriterien definierten Endpunkte wird berichtet
- Studientyp: Nicht kontrollierte Studien
- Studiendauer: <24 Wochen oder keine vergleichbaren Daten zu Woche 24
- Publikationstyp: Review-Artikel oder Case Reports, keine Vollpublikation oder Bericht verfügbar oder es werden keine zusätzlichen Informationen dargestellt. Informationen auf einem niedrigeren Evidenzniveau als dem bereits verfügbaren werden nicht berücksichtigt.

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

Die eingeschlossenen Studien wurden mittels CONSORT-Kriterien beschrieben und das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene wurde gemäß den Vorgaben aus Anhang 4-G bewertet.

Zur Synthese von Ergebnissen wurden, soweit sinnvoll und möglich, Meta-Analysen und Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Des Weiteren wurden Subgruppenanalysen für alle eingeschlossenen Endpunkte, für die eine Subgruppenanalyse sinnvoll erscheint, durchgeführt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die hier eingeschlossene Studie ist eine RCT und entspricht demnach der Evidenzstufe Ib.

Im Folgenden wird zusammenfassend die Ableitung des Zusatznutzens auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden nur die Endpunkte berücksichtigt, für die ein Zusatznutzen bzw. Schaden durch FTC/RPV/TDF festgestellt werden konnte und die in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden.

Tabelle 4-1: Gegenüberstellung von Zusatznutzen und Schaden von FTC/RPV/TDF im Vergleich zu SBR (zwei NRTI + PI/r)

Zusatznutzen durch FTC/RPV/TDF <u>Format:</u> Endpunkt Population: Wahrscheinlichkeit ^a und Ausmaß des ZN Behandlungseffekt (OR [95%-KI], p-Wert)	Schaden durch FTC/RPV/TDF^{b,c} <u>Format:</u> Endpunkt Population: Wahrscheinlichkeit ^a und Ausmaß des Schadens Behandlungseffekt (OR [95%-KI], p-Wert)
<ul style="list-style-type: none"> • Virologisches Versagen (Snapshot) <u>Gesamtpopulation: Hinweis auf beträchtlichen ZN</u> OR: 0,18 [0,05;0,69], p=0,005 • HIVTSQ <u>Gesamtpopulation: Anhaltspunkt für geringen ZN</u> <i>Responderanalyse:</i> OR: 11,08 [4,65;26,38], p<0,001 • HIVSI <u>Gesamtpopulation: Anhaltspunkt auf geringeren Schaden (Ausmaß: nicht quantifizierbar)</u> <i>Blähungen, Schmerz oder Luft im Bauch:</i> OR: 2,14 [1,37;3,35], p<0,001 <i>Diarrhoe oder loser Stuhlgang:</i> OR: 4,11 [2,65;6,37], p<0,001 <i>Probleme beim Sex, z. B. Verlust des Interesses oder fehlende Befriedigung:</i> OR: 1,82 [1,17;2,83], p=0,007 <u>Frauen: Anhaltspunkt auf geringeren Schaden (Ausmaß: nicht quantifizierbar)</u> OR: 5,22 [1,42;19,23], p=0,009 	
<p>^a Bei einem signifikanten Gesamtschätzer und einem statistisch signifikanten Effekt in einer Subgruppe und einem nicht signifikanten Effekt in der anderen Subgruppe führt ein Hinweis auf Effektmodifikation zu einer Herabstufung der Aussagesicherheit der Nutzenaussage für die Subgruppe mit dem nicht signifikanten Effekt.</p> <p>^b Da aus der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aufgrund des Studiendesigns (Bias und hohes Verzerrungspotenzial) keine validen Schlüsse abgeleitet werden können, wird dieser Endpunkt nicht in der Nutzenableitung berücksichtigt (Begründung siehe Abschnitte 4.3.1.3.1.5 und 4.4.2). Zudem werden die UEs auf SOC-Ebene betrachtet, was zu einer Doppelzählung der UEs geführt hätte.</p> <p>^c Rein formal besteht für Psychiatrische Erkrankungen (SOC) und Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) ein Schaden durch FTC/RPV/TDF. Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials der Erfassung der unerwünschten Ereignisse in der Studie und der Tatsache, dass bei der patientenberichteten Erfassung unerwünschter Ereignisse hinsichtlich dieser Ereignisse kein Unterschied gefunden werden konnte, kann für diese Endpunkte kein Zusatznutzen/ Schaden abgeleitet werden (Begründung siehe Abschnitte 4.3.1.3.1.5 und 4.4.2).</p> <p>FTC=Emtricitabin; HIVSI=HIV Symptom Index; HIVTSQ=HIV Treatment Satisfaction Questionnaire; KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio; RPV=Rilpivirin; SBR=unveränderte Fortführung der Therapie (Stay on Baseline Regimen; hier bestehend aus 2 NRTI + PI/r); SOC=System Organ Class; TDF=Tenofoviridisoproxil; ZN=Zusatznutzen</p>	

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde anhand von patientenrelevanten und validen Endpunkten gezeigt, dass FTC/RPV/TDF in der Population der antiretroviral vorbehandelten Patienten nach Umstellung von einem Regime bestehend aus zwei NRTI in Kombination mit PI/r rein formal sowohl Vor- als auch Nachteile gegenüber der unveränderten Fortführung der bestehenden Therapie (im Folgenden: SBR) aufweist. Diese sind im Hinblick auf die Patientenrelevanz und Validität des Ergebnisses zu bewerten.

Grundsätzlich müssen bei der Bewertung der vorliegenden Daten und der konsekutiven Nutzenableitung das Studiendesign und Design-immanente Bias im Hinblick auf die unerwünschten Ereignisse sowie die kurze Studiendauer berücksichtigt werden.

In der vorliegenden Studie wurden Patienten unter einem Regime bestehend aus zwei NRTI in Kombination mit PI/r entweder auf die Umstellung auf FTC/RPV/TDF oder SBR randomisiert. Dieses Studiendesign ist im Hinblick auf Untersuchungen zur Umstellung supprimierter Patienten üblich, und orientiert sich primär an der Grundvoraussetzung für die Umstellung supprimierter Patienten in der klinischen Praxis, nämlich der Sicherstellung der virologischen Suppression im Vergleich zur Fortführung der ursprünglichen Therapie. Während die Frage nach der virologischen Wirksamkeit mit der Studie hinreichend beantwortet wird, ergeben sich aus diesem Design verschiedene Bias hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse:

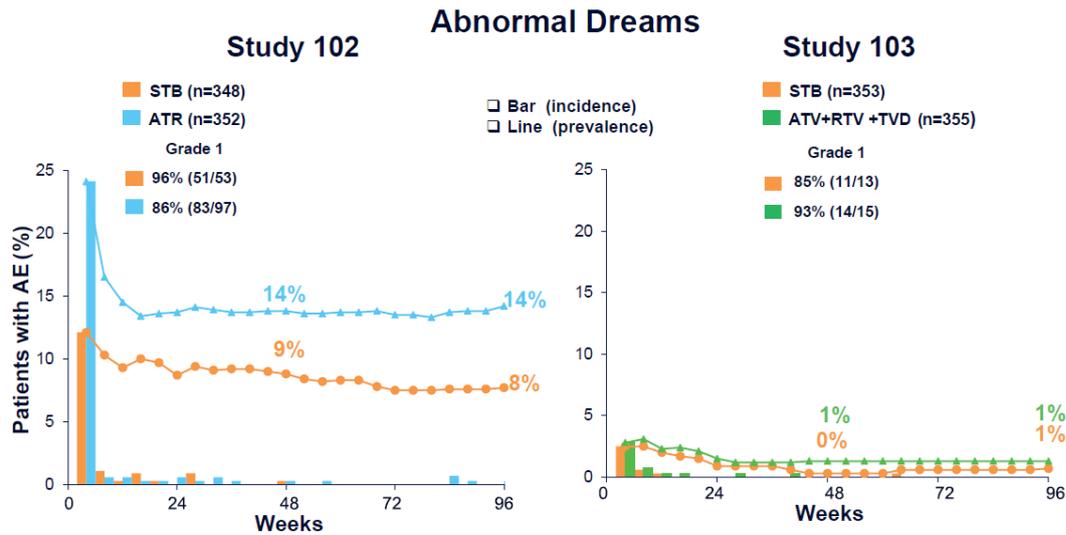
1. **Selektions-Bias:** Unerwünschte Ereignisse treten regelhaft gehäuft in einer anfänglichen Gewöhnungsphase nach dem Beginn einer neuen Therapie auf. Diese sind in den meisten Fällen mild und transient, so dass nach einer zeitlich begrenzten Anfangsphase keine oder nur wenige Nebenwirkungen berichtet werden. Bei länger anhaltenden und/oder beeinträchtigenden Nebenwirkungen mit einem potentiell negativen Einfluss auf die Adhärenz sollte die Therapie Leitlinien-gemäß umgestellt werden.

Bei Einschluss in die Studie GS-US-264-0106 (im folgenden GS106) waren die Patienten virologisch supprimiert und durchschnittlich über drei Jahre unter antiretroviraler Therapie; nahezu 80% der Patienten waren dabei über die gesamten drei Jahre unverändert mit ihrem bisher ersten antiretroviralen Regime vorbehandelt. Der Hauptgrund für die Studienteilnahme und damit den impliziten Wunsch nach einem Therapiewechsel war der Wunsch nach Therapievereinfachung (89,6% bzw. 85,5% der Patienten). Aktuelle Nebenwirkungen waren lediglich bei 8,5% der Patienten im FTC/RPV/TDF-Arm und 10,7% der Patienten im SBR-Arm Grund für eine Studienteilnahme; Probleme mit der Adhärenz wurden von nur 6,6% der Patienten im FTC/RPV/TDF-Arm und 4,4% der Patienten im SBR-Arm angegeben. Damit muss bei den hier eingeschlossenen Patienten nicht nur davon ausgegangen werden, dass die Therapie virologisch und immunologisch gut wirksam war, sondern auch, dass die Therapie grundsätzlich gut vertragen wurde und keine Adhärenz-

Problematik vorlag. Damit liegt hier per se ein *Selektions-Bias* zuungunsten der Studienmedikation vor.

Dies wurde für andere Studien ähnlichen Designs bereits beschrieben - hier für die SWIFT-Studie zur Umstellung von Lamivudin/ Abacavir (3TC/ABC) auf Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (FTC/TDF) (jeweils in Kombination mit PI/r): “This finding is not unexpected as previous studies demonstrate an increase in certain adverse events when stable subjects are switched to a new therapy [4].”

2. **Reporting Bias:** Die Studie wurde in einem offenen Design durchgeführt: Es war den Patienten also bekannt, ob sie eine neue, ihnen unbekannte Therapie oder weiterhin die ursprüngliche, ihnen bekannte Therapie einnehmen. Da sich Patienten unter einer neuen Therapie naturgemäß deutlich intensiver und auch kritischer beobachten, liegt ein *Reporting Bias* hinsichtlich der unerwünschten Ereignissen zuungunsten von FTC/RPV/TDF vor.
3. **Information Bias:** Ebenfalls zu berücksichtigen ist ein *Information Bias* durch die ärztliche Patientenaufklärung. Dieser lässt sich am Beispiel der abnormen Träume im Vergleich der Studien GS-US-236-0102 (im Folgenden: GS102) und Studie GS-US-236-0103 (im Folgenden GS103) deutlich belegen [5]: In der Studie GS102 wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (EVG/COBI/FTC/TDF) bei nicht-vorbehandelten Patienten mit Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (EFV/FTC/TDF) verglichen; in der identisch designten Studie GS103 war der Komparator ein Regime aus geboostertem Atazanavir mit Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (ATV/r+FTC/TDF). Entsprechend der Vergleichstherapie umfasste die Patientenaufklärung der Studie GS102 das potentielle Auftreten zentralnervöser Nebenwirkungen, darunter abnorme Träume. Die Patientenaufklärung in der Studie GS103 hingegen beinhaltete keine zentralnervösen Nebenwirkungen, da diese unter ATV/r+FTC/TDF keine Bedeutung haben. Vergleicht man Inzidenz und Prävalenz des Auftretens abnormer Träume in beiden Studien, zeigen sich deutliche Unterschiede (siehe Abbildung 1): Während die Inzidenz abnormer Träume im EVG/COBI/FTC/TDF-Arm in der Studie GS102 zu Woche 96 bei 8% liegt, geben im EVG/COBI/FTC/TDF-Arm in der Studie GS103 lediglich 1% der Patienten das Vorliegen abnormer Träume an. Bei gleichem Studiendesign und gleichem Prüfregime ist der deutliche Unterschied hier klar auf die Patientenaufklärung zurückzuführen.



Different rates of abnormal dreams for subjects on EVG/COBI/FTC/TDF in Study 102 vs. 103 demonstrate potential informed consent reporting bias

Quelle: Shalit et al., 2013 [5]

Abbildung 1: Inzidenz und Prävalenz des Auftretens abnormer Träume in den Studien GS102 (EVG/COBI/FTC/TDF vs. EFV/FTC/TDF) und GS103 (EVG/COBI/FTC/TDF vs. ATV/r+FTC/TDF)

4. **Studiendauer/Beobachtungszeitraum:** Der von der Europäischen Zulassungsbehörde empfohlene Beobachtungszeitraum im Hinblick auf den primären Endpunkt (Viruslast unter der Nachweisgrenze) für nicht-vorbehandelte Patienten umfasst 48 Wochen; die Gesamtbeobachtungszeit sollte bei 96 Wochen liegen. Für antiretroviral vorbehandelte Patienten ohne virologisches Versagen gibt es keine speziellen Empfehlungen. Aufgrund der aktuellen Herangehensweise der Europäischen Zulassungsbehörde hinsichtlich der Gleichstellung von Patienten mit gleichem Resistenzstatus unabhängig vom Behandlungsstatus ist davon auszugehen, dass auch die empfohlenen Beobachtungszeiträume gleichzusetzen sind. Die kontrollierte Studienphase umfasste in der Studie GS106 lediglich 24 Wochen, insofern ist die Aussagekraft der Daten vor allem im Hinblick auf die Wahrscheinlichkeit des Nutzens/Schadens als begrenzt anzusehen (zur Begründung des Einschlusses siehe Abschnitt 4.2.2).

Dazu muss an dieser Stelle festgehalten werden, dass es für Umstellungsstudien im Grunde kein Design gibt, auf dessen Datenbasis sich valide Rückschlüsse auf das Nebenwirkungsprofil ableiten lassen: Ein Studiendesign mit einer klaren Umstellungsindikation als Einschlusskriterium wäre nicht nur ethisch fragwürdig – es ist nicht zu vertreten, einen Patienten mit einer Umstellungsindikation auf dem Regime zu belassen -, sondern würde zu einem Bias in umgekehrter Richtung, d. h. zugunsten der Prüfmedikation, führen.

Unter Berücksichtigung der genannten methodischen Aspekte lässt sich der Nutzen und Zusatznutzen von FTC/RPV/TDF wie folgt ableiten:

Hinsichtlich der virologischen Wirksamkeit sind bei der Interpretation des Snapshot-Algorithmus das virologische Ansprechen (Anteil Patienten mit Viruslast <50 Kopien/mL) und das virologische Versagen (Anteil Patienten mit Viruslast \geq 50 Kopien/mL) gleichermaßen zu berücksichtigen: Während FTC/RPV/TDF im Vergleich zu SBR im Hinblick auf das virologische Ansprechen nicht unterlegen ist, zeigt sich hinsichtlich des virologischen Versagens ein deutlicher Vorteil von FTC/RPV/TDF gegenüber SBR. Für die Aufrechterhaltung der virologischen Suppression als valides Surrogat für die Morbidität zeigt sich somit ein Hinweis auf eine Überlegenheit von FTC/RPV/TDF. Hinsichtlich der immunologischen Wirksamkeit konnte auf Basis der Veränderung der CD4-Zellzahl gezeigt werden, dass FTC/RPV/TDF im Vergleich zu SBR nicht unterlegen ist.

Hinsichtlich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von FTC/RPV/TDF. Aufgrund der beschriebenen methodischen Grundproblematik mit Selektions-, Reporting und Information Bias sowie zur Vermeidung der Doppelzählung (Erfassung und Berücksichtigung der SOCs) wird die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse zwar vollumfänglich berichtet, jedoch nicht in der Nutzenableitung berücksichtigt.

Hinsichtlich der klinischen Bedeutung und damit Patientenrelevanz der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse ist überdies anzumerken, dass trotz des gehäufteten Auftretens unerwünschter Ereignisse im FTC/RPV/TDF-Arm für die Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen besteht. Sowohl die geringen Abbruchquoten als auch die Patientenzufriedenheit bestätigen sich in den Daten zu Woche 48.

Im Hinblick auf die Rate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und unerwünschter Ereignisse Grad 3-4 besteht ebenfalls kein Unterschied zwischen FTC/RPV/TDF und SBR.

Betrachtet man die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse auf Ebene der SOCs zeigt sich ausschließlich für psychiatrische Erkrankungen sowie Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen:

Die Prävalenz dieser Ereignisse ist dabei grundsätzlich sehr niedrig: So traten psychiatrische Ereignisse bei lediglich 48 (15,1%) Patienten im FTC/RPV/TDF-Arm im Vergleich zu 10 (6,3%) Patienten im SBR-Arm auf. Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes wurden bei 51 (16,1%) Patienten unter FTC/RPV/TDF und 8 (5,0%) Patienten unter SBR beobachtet. Zudem waren die Ereignisse in der überwiegenden Zahl der Fälle mild oder moderat.

Darüber hinaus ist der beschriebene Information Bias zu berücksichtigen: Die Patientenaufklärung umfasste als „übliche Nebenwirkungen“ in der hier vorliegenden Studie GS106 Depression (3,5%), Schlaflosigkeit (2,9%), Kopfschmerzen (2,6%), Leberwerterhöhungen (2,5%), Rash (2,2%), abnorme Träume, (1,5%), Magenschmerzen (1,3%), Müdigkeit (1,3%), Schlafstörungen (1,2%), verringerten Appetit (1,2%) und Nausea (1,2%) [6]. Diese Nebenwirkungen spiegeln sich in den berichteten unerwünschten

Ereignissen auch bei den Erkrankungen des Nervensystems und den Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes teils deutlich wider: Hier waren die am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse Insomnie (5,0%) und Rash (1,9%) [7].

Dieser Information Bias ist im vorliegenden Fall aufgrund des offenen Studiendesigns vermutlich noch stärker ausgeprägt als bei einer doppelblinden Studie, da sich die Patienten unter einer neuen Medikation naturgemäß intensiver und kritischer beobachten als unter einer jahrelang bekannten Therapie. Dieses Phänomen wurde im Übrigen in verschiedenen Studien belegt und ist auch als „Nocebo“-Effekt bekannt.

In der Studie GS106 wurden auch patientenberichtete Endpunkte erfasst, denen bei der qualitativen Bewertung der quantitativ erfassten unerwünschten Ereignisse im Hinblick auf die Patientenrelevanz eine besonders wichtige Rolle zukommt:

In der Untersuchung der Therapiezufriedenheit der Patienten zeigte sich ein signifikanter Vorteil von FTC/RPV/TDF: So zeigte die Responderanalyse des HIVTSQ, dass die Patienten unter FTC/RPV/TDF zufriedener mit ihrer Behandlung sind als die Patienten unter SBR. In diesem Fragebogen wird unter anderem die Zufriedenheit mit dem Nebenwirkungsprofil abgefragt, des Weiteren bewerten die Patienten die Anforderungen, die die Therapie an sie stellt sowie die wichtige Integration der Therapie in den Alltag. Die genannten Faktoren spielen eine elementare Rolle für die Adhärenz: Unabhängig von ihrer Ursache kann eine Unzufriedenheit mit der Therapie die Adhärenz negativ beeinflussen, und so Resistenzentwicklung mit konsekutivem Therapieversagen und allen negativen Konsequenzen auf das klinische Outcome zur Folge haben [8].

Des Weiteren wurde der HIVSI erhoben – der HIVSI ist ein HIV-spezifisches, patientenberichtetes Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand von 20 prädefinierten, unterschiedlichen Symptomen aus dem allgemeinbefindlichen, gastrointestinalen, dermatologischen und zentralnervösen Bereich. Die Patienten-Einschätzung ist besonders wichtig, denn insbesondere vom Patienten als beeinträchtigend empfundene Nebenwirkungen können zu Nicht-Adhärenz oder selektiver Nicht-Adhärenz führen. Entsprechend gibt der Patient im HIVSI einerseits an, ob er das spezifische Symptom erlebt hat, und bewertet andererseits, ob überhaupt und wenn ja, wie sehr ihn das Symptom tatsächlich gestört hat. Mittels HIVSI werden die rein quantitativ erfassten unerwünschten Ereignisse somit durch den Patienten selbst qualitativ beurteilt und im Hinblick auf ihre Patientenrelevanz bewertet.

Hier zeigten sich signifikante Vorteile von FTC/RPV/TDF im Vergleich zu SBR bei den gastrointestinalen Symptomen (Diarrhoe oder loser Stuhlgang sowie Blähungen, Schmerz oder Luft im Bauch) und dem die Libido betreffenden Item (Probleme beim Sex z. B. Verlust des Interesses oder fehlende Befriedigung). Hinzu kommt, dass sich 13 der erfassten 20 Symptome unter Therapie mit FTC/RPV/TDF versus Baseline signifikant verbessert haben ($p \leq 0,031$).

Dabei ist insbesondere die Patienten-Bewertung der psychiatrischen und dermatologischen Symptome wichtig, für die sich bei der quantitativen Erfassung der unerwünschten Ereignisse signifikante Unterschiede zwischen FTC/RPV/TDF und SBR gezeigt haben: Entgegen des Ergebnisses zu den unerwünschten Ereignissen fanden sich bei der qualitativen Patientenbeurteilung für die Fragen zu den psychiatrischen und dermatologischen Ereignissen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen: Hinsichtlich des Symptoms „Einschlaf- oder Durchschlafstörungen“ zeigte sich in der Patienten-Wahrnehmung weder zu Baseline noch zu Woche 24 ein Unterschied zwischen FTC/RPV/TDF und SBR; die Symptome „Niedergeschlagenheit oder Depression“, resp. „Nervöses oder ängstliches Gefühl“ verbesserten sich signifikant im Vergleich zu Baseline. Das Symptom „Hautprobleme (Rash/Trockenheit/Juckreiz)“, bei dem sich bereits zu Baseline kein Unterschied zwischen den Armen zeigte, hat sich unter FTC/RPV/TDF statistisch signifikant verbessert. Die scheinbar widersprüchlichen Ergebnisse aus der Erfassung der unerwünschten Ereignisse einerseits und der Patientenbeurteilung andererseits sind dabei vermutlich auf das unterschiedliche Reporting und die Erfassungsmethodik zurückzuführen:

1. Während die unerwünschten Ereignisse auch auf Nachfrage und damit gewissermaßen „gestützt“ vom jeweiligen Studienarzt erfasst werden, war der Patient hinsichtlich der Patient-Reported Outcomes angehalten, die entsprechenden Bögen selbst für sich auszufüllen.
2. Während die unerwünschten Ereignisse kumuliert erfasst werden, zeigt der HIVSI einen „Snapshot“ der aktuellen Befindlichkeit und damit das deutlich patientenrelevantere Ergebnis. Darüber hinaus werden so die in der anfänglichen Gewöhnungsphase einer Therapie üblichen, aber für die Langzeittherapie irrelevanten Nebenwirkungen aus der Bewertung ausgeschlossen. Aufgrund der klinischen Irrelevanz des gefundenen Unterschiedes bei den SOCs Psychiatrische Erkrankungen und Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes ist für diese unerwünschten Ereignisse kein Schaden ableitbar. Ganz im Gegenteil zeigt die Patientenbeurteilung hier die klinischen Patientenvorteile von FTC/RPV/TDF deutlich.

Ableitung eines Gesamt-Zusatznutzens

Hinsichtlich der Ableitung des Gesamt-Zusatznutzens zeigen sich unter einer Behandlung mit FTC/RPV/TDF formal sowohl Vor- als auch Nachteile zeigen, die im Hinblick auf ihre Patientenrelevanz zu beurteilen und gegeneinander abzuwägen sind.

Es besteht ein deutlicher Vorteil für FTC/RPV/TDF hinsichtlich des virologischen Versagens (Snapshot). Ein Wiederanstieg der Viruslast über die Nachweisgrenze kann unter FTC/RPV/TDF somit häufiger vermieden werden als unter der Fortführung der Behandlung mit SBR, woraus sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** ableiten lässt

Im Hinblick auf die unerwünschten Ereignisse konnten rein quantitative Nachteile von FTC/RPV/TDF hinsichtlich psychiatrischer Erkrankungen sowie Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes beobachtet werden. Wie oben beschrieben, konnten diese Unterschiede in der Patientenbeurteilung zur subjektiven Wahrnehmung von unerwünschten

Ereignissen mittels patientenberichteten Fragebogen nicht bestätigt werden – ganz im Gegenteil zeigte sich gerade bei diesen Symptomen eine Verbesserung unter FTC/RPV/TDF. Darüber hinaus besteht ein signifikanter Vorteil für FTC/RPV/TDF im Vergleich zu SBR hinsichtlich der Therapiezufriedenheit, in der sich auch die Zufriedenheit der Patienten mit dem aktuellen Regime hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils widerspiegelt – und dies in einem zuungunsten von FTC/RPV/TDF präselektierten Patientenklientel, das hinsichtlich der Nebenwirkungen bereits mit seiner bestehenden Therapie zufrieden war. Hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse kann somit **kein Zusatznutzen** oder **Schaden** abgeleitet werden, während sich für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** im Hinblick auf die Therapiezufriedenheit sowie ein **Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden nicht quantifizierbaren Ausmaßes** im Hinblick auf die HIV- und ART-assoziierte Symptomatik zeigt.

Den abzuleitenden Zusatznutzen hinsichtlich des virologischen Versagens und der Patient-Reported Outcomes steht somit kein Schaden gegenüber - entsprechend wird hier insgesamt und unter Berücksichtigung des hoch verzerrenden Studiendesigns ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für FTC/RPV/TDF nach Umstellung einer antiretroviralen Therapie bestehend aus zwei NRTI in Kombination mit PI/r im Vergleich zu SBR bei antiretroviral vorbehandelten Patienten abgeleitet. Eine antiretrovirale Therapie bestehend aus zwei NRTI in Kombination mit PI/r stellt eine therapeutische Option innerhalb der vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegten „individuellen antiretroviralen Therapie“ dar. Daten zu weiteren individuellen antiretroviralen Therapien existieren nicht; aufgrund der unüberschaubaren Anzahl möglicher Therapieoptionen innerhalb einer individuellen antiretroviralen Therapie steht generell außer Frage, dass eine multinationale, multizentrische randomisierte kontrollierte Studie (RCT), die einen Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels mit allen möglichen individuellen Therapien erlauben würde und auch für die Ableitung eines Zusatznutzens geeignet wäre, nicht realisierbar ist.

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

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 vorliegenden Untersuchung ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens des STR FTC/RPV/TDF im Vergleich zu einer individuellen antiretroviralen Therapie bei antiretroviral vorbehandelten Patienten.

Patientenpopulation

Die gemäß Indikation zugelassene Patientenpopulation umfasst zum einen antiretroviral nicht-vorbehandelte und zum anderen antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion (Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1) und einer Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI), Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind.

Für die nicht-vorbehandelte Teilpopulation wurde ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen mit Beschluss des G-BA vom 5. Juli 2012 bereits festgestellt.

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist somit die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von FTC/RPV/TDF bei der antiretroviral vorbehandelten Teilpopulation.

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist die Fixkombination FTC/RPV/TDF. FTC/RPV/TDF wird einmal täglich als Filmtablette zu einer Mahlzeit oral eingenommen und enthält 200 mg des NRTI FTC, 25 mg des NNRTI RPV und 245 mg des NRTI TDF.

Vergleichstherapie

Als zweckmäßige Vergleichstherapie für antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion (Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1) und einer Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI), Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind, wurde vom G-BA eine individuelle antiretrovirale Therapie unter Beachtung der jeweiligen Zulassung der Arzneimittel festgelegt (G-BA-Beratungsgespräch vom 28. August 2013 [1]).

Endpunkte

Folgende Endpunkte werden als patientenrelevant eingestuft und in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen:

- Virologische Wirksamkeit:
 - Virologisches Ansprechen (Abfall der Viruslast unter die Nachweisgrenze)
 - Virologisches Versagen (Anstieg der Viruslast über die Nachweisgrenze)
- Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Patient-Reported Outcomes):
 - Therapiezufriedenheit (HIVTSQ)
 - Qualitative Patienten-Beurteilung von HIV- und ART-assoziierten Symptomen (HIVSI)
- Unerwünschte Ereignisse:
 - Mortalität
 - Gesamtrate unerwünschter Ereignisse
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
 - Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4
 - Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse
 - Aids-definierende Ereignisse (CDC Klasse C)
 - Erkrankungen des Nervensystems (SOC)
 - Psychiatrische Erkrankungen (SOC)
 - Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)

Studientypen

RCT sind, sofern der jeweiligen Fragestellung entsprechend und methodisch adäquat durchgeführt, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet.

Um die zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorbehandelten Patienten - die individuelle antiretrovirale Therapie unter Beachtung der jeweiligen Zulassung der Arzneimittel - möglichst umfassend abzubilden, wird neben randomisierten kontrollierten Studien auch nach kontrollierten Studien gesucht.

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.

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.

Gemäß den im vorherigen Abschnitt definierten Komponenten der Fragestellung wird nach Studien gesucht, die die folgenden Kriterien erfüllen:

Tabelle 4-2: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss für den Vergleich von FTC/RPV/TDF versus eine individuelle antiretrovirale Therapie

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
Population	Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion (Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1) und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI), Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind	1	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit anderen Infektionen • nicht-vorbehandelte Patienten • Kinder und Jugendliche 	1
Intervention	Einmal täglich 200 mg FTC, 25 mg RPV und 245 mg TDF	2	Andere Intervention oder abweichende Dosierungen	2
Vergleichstherapie	Individuelle antiretrovirale Therapie	3	Nicht zutreffend	3
Endpunkte	Mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet: <ul style="list-style-type: none"> • Virologische Wirksamkeit: <ul style="list-style-type: none"> ○ Virologisches Ansprechen (Abfall der Viruslast unter die 	4	Keiner der unter den Einschlusskriterien definierten Endpunkte wird berichtet	4

	Einschlusskriterien	E	Ausschlusskriterien	A
	Nachweisgrenze) <ul style="list-style-type: none"> ○ Virologisches Versagen (Anstieg der Viruslast über die Nachweisgrenze) • Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Patient-Reported Outcomes) <ul style="list-style-type: none"> ○ Therapiezufriedenheit (HIVTSQ) ○ Qualitative Patienten-Beurteilung von HIV- und ART-assoziierten Symptomen (HIVSI) • Unerwünschte Ereignisse: <ul style="list-style-type: none"> ○ Mortalität ○ Gesamtrate unerwünschter Ereignisse ○ Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ○ Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 ○ Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse ○ Aids-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) ○ Erkrankungen des Nervensystems (SOC) ○ Psychiatrische Erkrankungen (SOC) ○ Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) 			
Studientyp	RCT, CT	5	Nicht kontrollierte Studien	5
Studiendauer	≥24 Wochen	6	<24 Wochen oder keine vergleichbaren Daten zu Woche 24	6
Publikationstyp	Vollpublikation, Studienbericht oder Registereintrag verfügbar, der den Kriterien des CONSORT Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	7	Review-Artikel, Case Reports. Keine Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag verfügbar oder es werden keine zusätzlichen Informationen dargestellt	7
CDC=Centres for Disease Control and Prevention; CT=kontrollierte Studie; FTC=Emtricitabin; RCT=randomisierte, kontrollierte Studie; RPV=Rilpivirin; SOC=System Organ Class; TDF=Tenofoviridisoproxil;				

Begründung der Wahl der Einschlusskriterien

Population

Die Patientenpopulation ergibt sich aus dem Wortlaut der Zulassung für FTC/RPV/TDF. Hier wird die Patientenpopulation, definiert als Erwachsene mit HIV-1-Infektion (Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1) und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL untersucht, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer

(NNRTI), Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind. Dabei wird in zwei Teilpopulationen nach antiretroviral nicht-vorbehandelten und vorbehandelten Patienten unterschieden.

Die Nutzenbewertung für die antiretroviral nicht-vorbehandelte Teilpopulation erwachsener Patienten mit einer HIV-1-Infektion und einer Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL mit Anerkennung eines Belegs für einen geringen Zusatznutzen für die gesamte Patientenpopulation durch den G-BA erfolgte mit Beschluss vom 5. Juli 2012. Basierend auf den vorliegenden Studien zur Umstellung antiretroviral vorbehandelter Patienten wurde für FTC/RPV/TDF bei der EMA der Antrag auf Erweiterung der Zulassung auf antiretroviral vorbehandelte Patienten eingereicht. Die gemäß neuer Indikation zugelassene Patientenpopulation umfasst „Erwachsene mit HIV-1-Infektion (Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1) und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI), Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind.“ Entsprechend umfasst die Zulassungserweiterung und hier zu untersuchende Patientenpopulation **antiretroviral vorbehandelte** „Erwachsene mit HIV-1-Infektion (Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1) und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI), Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind.“

Intervention

Das Kriterium der Intervention ergibt sich aus dem in der vorliegenden Nutzenbewertung zu bewertenden Arzneimittel FTC/RPV/TDF, welches laut Fachinformation einmal täglich oral eingenommen wird und die folgenden Substanzen enthält: 200 mg FTC, 25 mg RPV und 245 mg TDF.

Vergleichstherapie

Das Kriterium der Vergleichstherapie ergibt sich gemäß Festlegung des G-BA. Dieser Vorgabe wird hier gefolgt. Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie ist eine individuelle antiretrovirale Therapie unter Beachtung der jeweiligen Zulassung der Arzneimittel.

Endpunkte

Das Kriterium der Endpunkte ergibt sich aus den in der Indikation der HIV-1 Infektion etablierten und validierten patientenrelevanten Endpunkten wie in Abschnitt 4.2.1 definiert.

Für die Darstellung der Ereignisse Erkrankungen des Nervensystems, psychiatrische Erkrankungen und Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes werden die jeweiligen SOCs als relevant gesehen, da sie eine objektive und standardisierte Operationalisierung zur Erhebung von Ereignissen einer bestimmten Gruppe darstellen.

Studientyp

RCT sind, sofern der jeweiligen Fragestellung entsprechend und methodisch adäquat durchgeführt, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Um jedoch die zweckmäßige Vergleichstherapie, die individuelle antiretrovirale Therapie, möglichst umfassend abzubilden, wird neben RCT auch nach kontrollierten Studien gesucht.

Studiendauer

Das Kriterium der Mindeststudiendauer ergibt sich grundsätzlich aus der Leitlinie der EMA, die für nicht-vorbehandelte Patienten eine Bewertung des primären Endpunkts (Abfall der Viruslast unter die Nachweisgrenze von 50 Kopien/mL) nach 48 Wochen als adäquat einstuft; die Gesamtbeobachtungszeit sollte bei 96 Wochen liegen [9]. Für vorbehandelte Patienten ohne virologisches Versagen gibt es keine speziellen Empfehlungen. Aufgrund der aktuellen Herangehensweise der Europäischen Zulassungsbehörde hinsichtlich der Gleichstellung von Patienten mit gleichem Resistenzstatus unabhängig vom Behandlungsstatus ist allerdings davon auszugehen, dass auch die empfohlenen Beobachtungszeiträume gleichzusetzen sind.

Vor diesem Hintergrund ist die hier gewählte Studiendauer von ≥ 24 Wochen grundsätzlich als zu kurz einzustufen. Der dessen ungeachtet festgelegte Einschluss von Studien mit einer Studiendauer ≥ 24 Wochen ist im vorliegenden Fall ausschließlich der Tatsache geschuldet, dass die der Zulassungserweiterung zugrundeliegende Studie lediglich eine kontrollierte Phase von 24 Wochen umfasst. Um die Zulassungsstudie einschließen und die Ergebnisse im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren transparent und vollumfänglich berichten zu können, musste das Einschlusskriterium der Studiendauer entsprechend adaptiert werden. Anderenfalls hätte die Studie zu der durch die Zulassungserweiterung zusätzlich indizierten Population von der Nutzenbewertung ebendieser Population ausgeschlossen werden müssen. Entsprechend sind die Ergebnisse dieser Studie aufgrund des kurzen Beobachtungszeitraums trotz des gemäß der Ausführungen begründeten Einschlusses mit der entsprechenden Vorsicht zu interpretieren.

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 in folgenden Fällen erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt:

- Für das zu bewertende Arzneimittel wurde eine Zulassung in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wurde, mindestens 12 Monate vor dem Zeitpunkt der Dossiereinreichung erteilt. Dabei sind auch Zulassungen außerhalb Deutschlands bzw. Europas relevant.
- Es werden indirekte Vergleiche zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen.

Sofern eine bibliografische Literaturrecherche erforderlich ist, soll diese mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane-Datenbanken 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. Eine gemeinsame Suche nach Studien zu mehreren Fragestellungen (z. B. direkt vergleichende Studien sowie Studien für einen indirekten Vergleich) ist möglich. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Geben Sie dabei an, ob Sie eine gemeinsame Suche für mehrere Fragestellungen durchgeführt haben (z. B. gemeinsame Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für indirekte Vergleiche). Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, ob bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die Literaturrecherche wird in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials) durchgeführt, wobei für jede Datenbank eine sequentielle, individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt wird. Es wird weder eine Sprach- noch eine Jahreseinschränkung vorgenommen.

Für das zu bewertende Arzneimittel FTC/RPV/TDF wurde eine Zulassung in dem Anwendungsgebiet für das vorliegende Dokument 12 Monate vor dem Zeitpunkt der

Dossiereinreichung erteilt. Entsprechend wird eine bibliographische Literaturrecherche für das zu bewertende Arzneimittel durchgeführt.

Es wird bei der bibliographischen Literaturrecherche die an sich übliche Einschränkung auf RCT nicht vorgenommen, um im Rahmen der individuellen antiretroviralen Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie das größtmögliche Spektrum an möglichen Therapien gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel FTC/RPV/TDF darstellen zu können. Es werden hier neben randomisierten, kontrollierten Studien auch kontrollierte Studien berücksichtigt.

Für die Suche wird die Plattform OVID verwendet.

Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben.

Details zur Suchstrategie sind in Anhang 4-A zu finden.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien von Dritten vollständig identifiziert werden.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern clinicaltrials.gov, clinicalstudyresults.org sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden.

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. Eine gemeinsame Suche nach Studien zu mehreren Fragestellungen (z. B. direkt vergleichende Studien sowie Studien für einen indirekten Vergleich) ist möglich. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

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

Die Studienregistersuche wird in den Portalen [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov) und über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der World Health Organization [WHO]: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt.

Es wird nach abgeschlossenen, laufenden und abgebrochenen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel RPV in Kombination mit FTC und TDF gesucht, das im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie, hier der individuellen antiretroviralen Therapie, mit jeglicher antiretroviraler Therapie verglichen wurde.

Die Ergebnisse der Studienregistersuche sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben.

Details zur Suchstrategie und dem Datum der Suche sind in Anhang 4-B zu finden.

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.

Das Screening der Ergebnisse aus der Studienregistersuche wird von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt. Dabei werden die Studien anhand der in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien auf ihre Relevanz geprüft. Im Falle von Diskrepanzen hinsichtlich der Bewertung der Relevanz, fand eine Diskussion zur Klärung des Ein- oder Ausschlusses statt.

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-G):

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 des Behandlers
- 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 des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die für die Fragestellung relevanten Studien werden hinsichtlich ihrer Aussagekraft bewertet. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgt entsprechend der Vorgaben der Dossievorlage. Basis der Bewertung sind Informationen aus klinischen Studienberichten (falls vorhanden) oder aus Volltextpublikationen der jeweiligen klinischen Studien.

Bewertung des Verzerrungspotenzials

Sowohl allgemeine (endpunktübergreifende) als auch endpunktspezifische Gesichtspunkte werden untersucht. Bei Verzerrungen auf Endpunktebene wird jeder Endpunkt und gegebenenfalls jede Operationalisierung getrennt betrachtet. Entsprechend der Verfahrensordnung des G-BA zur Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vom 20. Januar 2011 werden dabei folgende Aspekte bewertet:

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz

- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des behandelnden Arztes
- Ergebnisunabhängige Berichterstattung
- Sonstige Aspekte (zum Beispiel intransparenter Patientenfluss)

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat (ITT)-Prinzips
- Ergebnisunabhängige Berichterstattung
- Sonstige Aspekte (zum Beispiel Behandlung fehlender Werte und Drop-outs)

Die Bewertungen des Verzerrungspotentials der Einzelstudien werden tabellarisch zusammengefasst. Gemäß Verfahrensordnung wird das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. 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.

Abschließend wird unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte das Verzerrungspotenzial auf Ebene der Endpunkte als „hoch“ oder „niedrig“ eingestuft. Von einem „niedrigen“ Verzerrungspotenzial wird ausgegangen, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Eine relevante Verzerrung liegt vor, falls sich die Aussagen und Schlussfolgerungen bezüglich der Ergebnisse bei Behebung des verzerrenden Aspektes verändern würden. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führt nicht zum Ausschluss aus der Bewertung. Die Klassifizierung dient vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotentials für jede Studie und jeden Endpunkt (bzw. jede Operationalisierung) richtet sich nach den Hinweisen der Bewertungsbögen in Anhang 4-G.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte erfolgt ausschließlich für RCT.

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)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ 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.

Im vorliegenden Dossier werden die in die Bewertung einfließenden Studien anhand von Design-Charakteristika (Studiendesign, Studiendauer, Zahl der randomisierten Patienten, Ort und Zeitraum der Studiendurchführung, Interventionen, primäres Zielkriterium und relevante sekundäre Zielkriterien) beschrieben. Die Beschreibung der Design-Charakteristika deckt die im CONSORT-Statement angegebenen Items 2b bis 14 ab. Darüber hinaus wird der Patientenfluss in den Einzelstudien mithilfe der Informationen aus dem CONSORT-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 Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden. 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). Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

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

² 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.

³ 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.

Für die in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie wird die untersuchte Studienpopulation genau charakterisiert. Hierfür werden neben demografischen Charakteristika auch die den Krankheitsstatus beschreibenden Charakteristika der Studienpopulationen betrachtet.

Die demografischen Charakteristika umfassen

- Alter
- Geschlecht und
- Rasse

Als krankheitsbeschreibende Faktoren werden

- Dauer der Vorbehandlung (Zeit seit der ersten antiretroviralen Therapie [Jahre])
- Ausgangsviruslast (HIV-1- Ribonukleinsäure (RNA) Kopien) zu Screening und Baseline und
- CD4-Zellzahl zu Baseline

beschrieben. Darüber hinaus werden die Disposition der Patienten und deren Gründe für einen vorzeitigen Abbruch der Studie beschrieben. Der Patientenfluss der Studien wird in einem Flow-Chart dargestellt.

Die Ergebnisse der Einzelstudien werden mittels patientenrelevanter Endpunkte dargestellt und gegenübergestellt. Als patientenrelevant werden folgende Endpunkte betrachtet und in die Nutzenbewertung eingeschlossen:

- Virologische Wirksamkeit:
 - Virologisches Ansprechen (Anteil Patienten mit Viruslast <50 HIV-1-RNA-Kopien/mL)
 - Virologisches Versagen (Anteil Patienten mit Viruslast ≥ 50 HIV-1-RNA-Kopien/mL)
- Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Patient-Reported Outcomes)
 - Therapiezufriedenheit
 - Qualitative Patienten-Beurteilung von HIV- und ART-assoziierten Symptomen
- Unerwünschte Ereignisse:
 - Mortalität
 - Gesamtrate unerwünschter Ereignisse
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
 - Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4

- Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse
- Aids-definierende Ereignisse (CDC Klasse C)
- Erkrankungen des Nervensystems (SOC)
- Psychiatrische Erkrankungen (SOC)
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)

Unter den einzelnen SOC werden die jeweils am häufigsten beobachteten Ereignisse als preferred terms (PT) betrachtet.

Als Effektschätzer für die Einzelstudien werden für binäre Variablen gemäß der Vorgaben des G-BA das Odds Ratio (OR) und für kontinuierliche Variablen die Mittelwertdifferenz (MWD) präsentiert. Für Endpunkte, für die laut Studienprotokoll die Nichtunterlegenheit zu einer präspezifizierten Grenze gezeigt werden sollte, werden Risikodifferenzen dargestellt. Effektschätzer, Konfidenzintervalle (KI) und p-Werte resultieren, wenn verfügbar, aus Analysen mittels individueller Patientendaten (IPD). Falls keine Analyse mit IPD verfügbar ist (post-hoc berechnet oder aus dem Studienbericht), werden Effektschätzer, KI sowie p-Werte mittels der Software Review Manager (RevMan Version 5) berechnet [10] und als zusätzlich berechnet gekennzeichnet.

Die Patientenrelevanz und Validität der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte wird im Folgenden begründet.

Virologische Wirksamkeit

Aufgrund der großen Therapieerfolge, die mit der Einführung der hochwirksamen antiretroviralen Therapie einhergehen, wird die Erhebung von Endpunkten wie Morbidität und Mortalität in klinischen Studien zunehmend impraktikabel. Das Fortschreiten der Erkrankung kann durch die antiretrovirale Therapie stark verlangsamt werden, wodurch eine unverhältnismäßig lange Beobachtungszeit in klinischen Studien nötig wäre. Folglich ist es heutzutage üblich, Surrogatendpunkte einzusetzen, die aufgrund ihrer früheren Messbarkeit, eine wesentlich kürzere Studiendauer erlauben, um Aussagen zu Endpunkten wie Morbidität und Mortalität zu ermöglichen. Dies gilt insbesondere in der hier vorliegenden Studie über 24 Wochen.

Wie bereits durch den G-BA und das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) festgestellt, ist die Bedeutung der Viruslast als Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich unbestritten, und der primäre Endpunkt virologisches Ansprechen wird in der Gesamtschau der nachfolgend aufgeführten Argumente durch das IQWiG als ausreichend valider Surrogatparameter für den kombinierten Endpunkt „Aids-definierende Erkrankungen/ Tod“ eingeschätzt [11]:

- Arzneimittelstudien, die auf die Reduzierung der Viruslast ausgerichtet waren, führten im Behandlungsalltag zu einer dramatischen Verbesserung der Prognose für HIV-Patienten hinsichtlich Überleben und Ausbruch der Erkrankung.

- Das biologische Modell ist plausibel.
- Die Korrelation zwischen der individuellen Veränderung der Viruslast und dem Risiko für Aids-definierende Erkrankungen/ Tod ist sehr deutlich [12].
- Auch Daten auf Studienebene (Meta-Regressionen) widersprechen dieser Assoziation nicht, auch wenn eine klare Korrelation zwischen den Effekten auf das Surrogat und den Effekten auf den patientenrelevanten Endpunkt „Aids-definierende Erkrankungen/ Tod“ kaum gegeben ist. Bei diesen Studien wird der Zusammenhang wahrscheinlich durch den Einschluss vieler Nichtunterlegenheitsstudien (nahe am Nullpunkt) verwässert. Aus diesem Grund kann das Ausmaß des Zusatznutzens für den kombinierten Endpunkt „Aids-definierende Erkrankungen/ Tod“ auf Basis des Surrogats nicht quantifiziert werden.

Dieser Einschätzung wird hier gefolgt und dementsprechend stellt der Endpunkt „Virologisches Ansprechen“ ein ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt „Aids-definierende Erkrankungen/ Tod“ dar.

Da der als primär relevant betrachtete Algorithmus zur Bestimmung der virologischen Wirksamkeit (Snapshot) lediglich einen einzelnen und damit unbestätigten Datenpunkt in einem vorgeschriebenen Datenfenster berücksichtigt, wird zur vollständigen validen Abschätzung nicht nur der Parameter virologisches Ansprechen (Viruslast <50 Kopien/mL), sondern auch der Parameter virologisches Versagen (Viruslast \geq 50 Kopien/mL) betrachtet und eingeschlossen. Die Notwendigkeit des Einschlusses für die umfassende und damit adäquate Bewertung kann an folgendem Beispiel leicht verdeutlicht werden:

	A (n=100)	B (n=100)	
Erfolg	80	80	p=ns
Versagen	2	12	p<0,05
Keine Daten	18	8	
n=Anzahl; ns=nicht signifikant			

Der Einschluss nur eines Parameters (virologisches Ansprechen) kann kein vollständiges Bild über die Wirksamkeit einer antiretroviralen Therapie liefern. Insofern sind sowohl das virologische Ansprechen als auch das virologische Versagen für eine valide Beurteilung als relevant einzustufen.

Für den Endpunkt „Virologische Wirksamkeit“ existieren in der aktuellen Fachliteratur zahlreiche Algorithmen zur Einstufung der Patienten als virologischer Ansprecher. Die in Studien verwendeten Algorithmen umfassen z. B. den Snapshot-Algorithmus, den Time-to-loss-of-virologic-response (TLOVR)-Algorithmus, die Missing=Failure-, Missing=Excluded- und Last observation carried forward (LOCF)-Algorithmen.

Primär wird hier der Snapshot-Algorithmus als für die Nutzenbewertung relevant gesehen. Dies begründet sich wie folgt:

- Während der TLOVR-Algorithmus über lange Zeit der bevorzugte Algorithmus war, empfiehlt die U.S. Food and Drug Administration (FDA) mittlerweile die Verwendung des Snapshot-Algorithmus als primären Analyse-Algorithmus für alle aktuellen und zukünftigen Zulassungsverfahren. Begründet wird dies mit der deutlich geringeren Komplexität des Snapshot- im Vergleich zum TLOVR-Algorithmus sowie mit der hohen Konkordanz und den nachgewiesenen minimalen klinisch signifikanten Unterschieden zwischen beiden Algorithmen [13].
- Entsprechend der FDA-Empfehlung wird der Snapshot-Algorithmus in den aktuellen HIV-Studien von Gilead regelhaft als primärer Analyse-Algorithmus eingesetzt.
- Darüber hinaus erfordert die Analyse nach dem TLOVR-Algorithmus immer eine Bestätigung des gefundenen Ergebnisses, d. h. zwei aufeinanderfolgende Datenpunkte müssen das gleiche Ergebnis (≥ 50 Kopien/mL oder < 50 Kopien/mL) zeigen. Somit bietet der Snapshot- gegenüber dem TLOVR-Algorithmus auch bei kurzer Studiendauer die Möglichkeit, aussagekräftige Ergebnisse zur virologischen Wirksamkeit machen zu können.

Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl)

Die absolute CD4-Zellzahl ist das Surrogat für den immunologischen Status und der primäre Indikator für den Therapiebeginn; die Veränderung der CD4-Zellzahl unter Therapie zeigt das immunologische Ansprechen. Neben dem virologischen Ansprechen, erfasst durch die Viruslast, sollte auch immer die CD4-Zellzahl untersucht und bewertet werden. Dies wird auch vom G-BA so empfohlen [14]:

„Der Einsatz von Surrogat-Parametern, die eine zeitnahe Bewertung des Krankheitsverlaufes ermöglichen, ist daher unumgänglich. Als Surrogatparameter zur Therapie HIV-Infizierter bewährt und etabliert sind die HI-Viruslast als Maß der Virusreplikation und die CD4-Zellzahl als Maß der ("quantitativen") Funktion des Immunsystems [...].“

Demnach werden die HI-Viruslast („...als Maß der Virusreplikation...“), wie auch die CD4-Zellzahl („...als Maß der ["quantitativen"] Funktion des Immunsystems...“) vom G-BA als valide Surrogatparameter eingestuft.

Auch die EMA stuft den Endpunkt CD4-Zellzahl als valides Surrogat ein, und empfiehlt eine gleichzeitige Erfassung von HI-Viruslast und CD4-Zellzahl [15]:

„Since the introduction of Highly Active Anti-retroviral Therapy (HAART = ART in this document), viral load and CD4+ T-cell counts have been generally accepted as surrogate markers for efficacy in studies with anti-retroviral agents. [...].“

„Effects on the CD4+ T-cell count should always be documented. [...].“

Gemäß FDA sollte die Erfassung der CD4-Zellzahl gemeinsam mit der HI-Viruslast, und ggf. den CDC Klasse C Ereignissen, erfolgen:

„Analyses evaluating changes over time in CD4 cell counts should accompany the analyses of HIV RNA. Clinical endpoint data (CDC class C events) should also be collected, analyzed, and submitted with the NDA. However, the frequency of such events is likely to be low particularly over a 24-week time period.“

Marschner et al. [16] untersuchten den Zusammenhang zwischen HI-Viruslast bzw. CD4-Zellzahl und Krankheitsprogression. Dabei zeigte sich, dass ein Anstieg der CD4-Zellzahl versus Baseline um 100 Zellen/ μ L bis Woche 24 mit einem 60% geringeren Risiko einer Krankheitsprogression verbunden ist (95%-KI: 51%-64%, $p < 0,001$).

In einer Meta-Analyse von 15 Studien zeigen Hill et al. [17] einen signifikanten Zusammenhang zwischen der durchschnittlichen Veränderung von CD4-Zellzahl und patientenrelevanten Endpunkten wie Aids-definierende Erkrankungen/Tod.

Die resultierende Korrelation zwischen Behandlungseffekt auf CD4-Zellzahl und klinischem Nutzen zeigt Abbildung 2: Behandlungen, die einen größeren Anstieg der CD4-Zellzahl bedingen, zeigen eine höhere Reduktion der Rate an klinischer Progression. Mit zwei Ausnahmen zeigen alle Studien einen Anstieg der CD4-Zellzahl zusammen mit einem klinischen Vorteil; das Ausmaß des klinischen Vorteils war assoziiert mit dem Anstieg der CD4-Zellzahl.

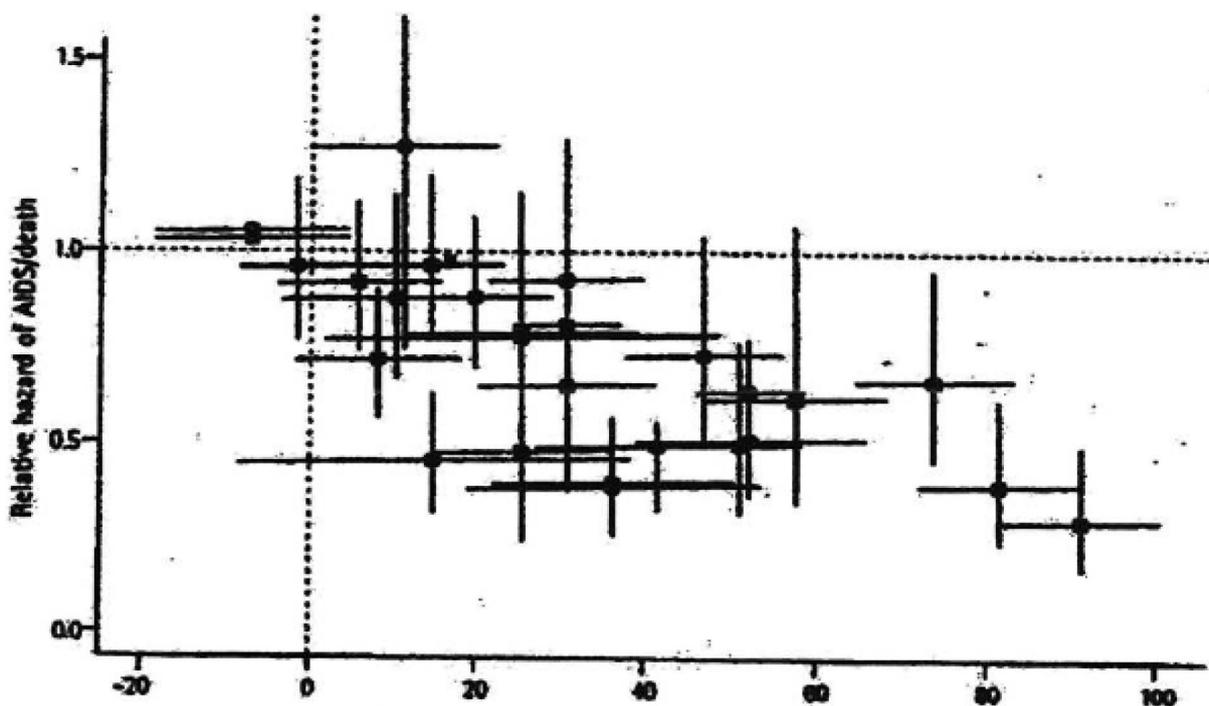


Abbildung 2: Relation zwischen Veränderung der CD4-Zellzahl und der Hazard für klinische Ereignisse (Aids/Tod) [17]

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Ganz generell ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität einer der wichtigsten Endpunkte bei der Beurteilung und Bewertung eines Arzneimittels – dies gilt in der antiretroviralen Therapie umso mehr, da die Lebensqualität, resp. Nebenwirkungen einen direkten Einfluss auf die Adhärenz und damit über die potentielle Resistenzentwicklung auf klinische Outcomes hat. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität kann anhand verschiedener Fragebögen erfasst werden. Die Therapiezufriedenheit wird durch den HIVTSQ-Fragebogen evaluiert. Die zehn Fragen bewerten die generelle Zufriedenheit der Patienten mit dem antiretroviralen Regime und die einfache Einnahme des Regimes mit Antworten zwischen 0 (sehr unzufrieden) und 6 (sehr zufrieden). Die Summe der Antworten ergibt den Gesamtscore. Den HIVTSQ gibt es in zwei Versionen: Die Status-Version (HIVTSQs) gibt die Zufriedenheit der Patienten zu Baseline und/ oder zu einem bestimmten Zeitpunkt im Verlauf der Studie an, während die Change-Version (HIVTSQc) Veränderungen in der Zufriedenheit bewertet. Die Fragen können mit -3 (jetzt viel weniger zufrieden) bis 3 (jetzt viel zufriedener) beantwortet werden. Beide Fragebögen sind validiert [18, 19] und geben direkt die Einschätzung der Patienten in Hinsicht auf das verwendete Therapieregime wieder. Die Therapiezufriedenheit spielt in der Indikation HIV, die eine lebenslange und regelmäßige Einnahme der Medikation erfordert, eine besondere Rolle: Die Therapiezufriedenheit hat einen starken und entscheidenden Einfluss auf die bedeutsamen Faktoren Therapieadhärenz und -persistenz. Wenn ein Patient mit seinem Regime zufrieden ist, ist im Normalfall von einer sehr hohen Adhärenz und konsekutiv auch Persistenz im Hinblick auf dieses Regime auszugehen. Entsprechend werden im besten Fall keine Behandlungswechsel nötig, die auf lange Sicht zu einer Verringerung verbleibender Optionen führen können. Des Weiteren belegen verschiedene Studien eine Assoziation zwischen Dauer der viralen Suppression und Rebound-Rate: Die Rate virologischer Rebounds nahm über die Zeit unter antiretroviraler Therapie mit viraler Suppression deutlich ab [20-22]. Zudem ist das Risiko eines virologischen Rebounds bei antiretroviral vorbehandelten Patienten, die ihre Therapie wechseln, höher als bei nicht-vorbehandelten Patienten [21]. Dauer des virologischen Ansprechens und Persistenz sind somit kritische Parameter für die Reduktion von Morbidität und Mortalität, dies bedingt durch das assoziierte immunologische Ansprechen [23], als auch Risikofaktoren für einen virologischen Rebound mit konsekutivem Therapieversagen und Krankheitsprogression. Damit ist die Therapiezufriedenheit ein hochrelevanter Endpunkt.

Mit dem HIVSI-Fragebogen werden die einzelnen HIV- und ART-assoziierten Symptome bewertet. Der HIVSI ist ein HIV-spezifisches, patientenberichtetes Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand von 20 prädefinierten, unterschiedlichen Symptomen aus dem allgemeinbefindlichen, gastrointestinalen, dermatologischen und zentralnervösen Bereich (Fatigue, Fieber, Schwindel, Schmerzen in Händen und Füßen, Gedächtnisverlust, Nausea, Diarrhoe, Traurigkeit, Nervosität/Angst, Schlafstörungen, Hautprobleme, Husten, Kopfschmerzen, Appetitverlust, Magenschmerzen, Muskel-/Gelenkschmerzen, Probleme beim Sex, Veränderungen der Fettverteilung, Gewichtsverlust und Haarausfall). Der Patient gibt im HIVSI einerseits an, ob er das spezifische Symptom erlebt hat, und bewertet andererseits, ob überhaupt und wenn ja, wie sehr ihn das Symptom tatsächlich gestört hat. Die möglichen Antworten umfassen: (0) Ich habe das Symptom nicht;

(1) Ich habe das Symptom und es stört mich nicht; (2) Ich habe das Symptom und es stört mich ein wenig; (3) Ich habe das Symptom und es stört mich; (4) Ich habe das Symptom und es stört mich sehr. Das Empfinden von HIV-Symptomen hat einen direkten Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten und beeinflusst ebenso direkt die Adhärenz des Patienten. Der HIVSI wurde vorrangig für antiretrovirale Kombinationstherapien entwickelt und validiert [24] und durch die unabhängige Adult Aids Clinical Trials Group (ACTG) als Standardinstrument klassifiziert. Die 20 Fragen des HIVSI sollen spezifische Symptome der Erkrankung, resp. Behandlung und deren Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten identifizieren und beschreiben. Er stellt somit ein Instrument zur qualitativen Bewertung quantitativ erfasster unerwünschter Ereignisse dar. Die Beurteilung eines Patienten, ob ein unerwünschtes Ereignis vorliegt und ob und wie belastend dieses unerwünschte Ereignis ist, ist als patientenrelevanter Endpunkt einzustufen.

Unerwünschte Ereignisse

Neben Wirksamkeitsparametern werden auch unerwünschte Ereignisse als Endpunkte in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Relevante Ereignisse waren die Mortalität, die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse Grad 3-4, Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen und Aids-definierende Ereignisse (CDC Klasse C).

Darüber hinaus werden unerwünschte Ereignisse, die in Zusammenhang mit der Grunderkrankung oder dem zu bewertenden Arzneimittel von Interesse sind, im Rahmen der Nutzenbewertung betrachtet. Die relevanten unerwünschten Ereignisse in Zusammenhang mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden vor folgendem Hintergrund erst nach der Ermittlung des Studienpools definiert: Da jeder antiretrovirale Wirkstoff mit anderen unerwünschten Ereignissen assoziiert ist, kann bei einer individuellen antiretroviralen Therapie als zweckmäßiger Vergleichstherapie keine Auswahl an relevanten unerwünschten Ereignissen festgelegt werden. Dies muss abhängig von der verwendeten antiretroviralen Vergleichssubstanz erfolgen, was wiederum von den für die Nutzenbewertung herangezogenen Studien abhängt.

Das zu bewertende Arzneimittel enthält die beiden NRTI FTC und TDF sowie den NNRTI RPV. Da in Anbetracht des außerordentlich hohen Stellenwertes von FTC/TDF in der antiretroviralen Therapie davon ausgegangen werden kann, dass ein Großteil der vorbehandelten Patienten bereits in der Vortherapie einen Backbone bestehend aus TDF und FTC bekam, wurde auf die detaillierte Darstellung der für TDF und FTC relevanten unerwünschten Ereignisse verzichtet. Entsprechend wurden hier die für die Klasse der NNRTI relevanten unerwünschten Ereignisse ausgewählt und fließen in die Nutzenbewertung ein.

Die entsprechend der Ausführungen definierten unerwünschten Ereignisse umfassen damit folgende:

- Erkrankungen des Nervensystems (SOC)
- Psychiatrische Erkrankungen (SOC)

- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)

Die Wahl der SOC basiert auf Überlegungen zum Zusammenhang zwischen den Erkrankungen und FTC/RPV/TDF und aus üblicherweise mit der Klasse der NNRTI assoziierten unerwünschten Ereignissen [25]. Die Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)-basierte Erfassung der Ereignisse als SOC stellt ein objektives und standardisiertes Vorgehen zur Erhebung von Ereignissen einer bestimmten Gruppe dar und wird hier somit als relevant erachtet. Die unter den relevanten SOC betrachteten häufigsten unerwünschten Ereignisse werden als PT erfasst.

Darüber hinaus werden der Vollständigkeit halber alle SOC's dargestellt, jedoch nicht in der Nutzenableitung berücksichtigt.

Daten zeigen, dass beeinträchtigende Nebenwirkungen die Therapieadhärenz negativ beeinflussen, was wiederum das Risiko der Entwicklung von Resistenzen mit virologischem Versagen und konsekutiver Progression erhöht. Da jedoch gerade in der Behandlung der HIV-Infektion eine hohe Therapieadhärenz unabdingbar für einen Behandlungserfolg ist und einen direkten Einfluss auf Krankheitsprogression, Morbidität und Mortalität hat, spielt die Vermeidung von unerwünschten Ereignissen, welche die Therapieadhärenz negativ beeinflussen könnten, eine zentrale Rolle [26-28].

Diese klinischen Endpunkte der unerwünschten Ereignisse reflektieren die therapieassoziierte und krankheitsbedingte Morbidität der Patienten und sind somit patientenrelevant, denn sie können mit der Notwendigkeit einer Therapieumstellung auf ein möglicherweise für die Adhärenz suboptimales Regime oder mit einem Therapieabbruch durch den Patienten einhergehen. Beides kann zu einem erhöhten Risiko für ein virologisches Versagen führen [28, 29].

Alle unerwünschten Ereignisse wurden im Protokoll bzw. statistischen Analyseplan präspezifiziert. Die Erhebung der unerwünschten Ereignisse erfolgte standardisiert und nach den Regeln der International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) Good Clinical Practice (GCP). Multiple Ereignisse pro Patient in den jeweiligen Kategorien unerwünschter Ereignisse wurden nur einmal gezählt um Doppelungen zu vermeiden. Die unerwünschten Ereignisse wurden mittels MedDRA Kodierung (Version 15.0) erfasst.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern die vorliegenden Studien dazu geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst werden. Dabei sollen verschiedene Studientypen nicht in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden. 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 Effekten⁴ 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 anhand des Odds Ratio 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 verwendet⁵ 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 Heterogenität⁶ 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).

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

Die Meta-Analyse ist ein statistisches Verfahren, um die Ergebnisse mehrerer Studien, die die gleiche Frage bearbeiten, quantitativ zu einem Ergebnis zusammenzufassen und dadurch die Aussagekraft (Genauigkeit der Effektschätzer) gegenüber Einzelstudien zu erhöhen.

Sind die Einzelstudien hinreichend ähnlich in ihrer Fragestellung, in ihren Populations- und Design-Charakteristika und die zu kombinierenden Studienresultate für die einzelnen Endpunkte hinreichend homogen (Bewertung auf der Heterogenität auf Basis des Heterogenitätstests oder I^2 -Maß), erfolgt die quantitative Zusammenfassung der Studienresultate mittels einer Meta-Analyse.

Die Meta-Analyse wird mit geeigneter Software, wie etwa RevMan, Version 5, durchgeführt. Sofern berichtet, werden primär die Resultate aus ITT-Analysen kombiniert. Falls vorhanden,

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

⁵ 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.

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

werden adjustierte Werte gegenüber ‚rohen‘ Werten bevorzugt. Alle Meta-Analysen basieren auf einem Modell mit zufälligen Effekten (REM); Modelle mit festen Effekten (FEM) werden im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse verwendet. Zur Interpretation der Resultate, basierend auf dem REM und dem FEM, werden Maße zur Bewertung und Quantifizierung von Heterogenität (siehe unten) herangezogen. Falls Effekt- oder Streuungsmaße der Einzelstudien nicht verfügbar sind, können diese, wenn möglich, durch Angaben aus den Studienberichten berechnet oder approximiert werden.

Für dichotome Endpunkte wird der Therapieeffekt anhand des OR zusammengefasst. Für kontinuierliche Variablen werden MWD berechnet.

Insbesondere für quantitative Parameter werden, falls notwendig, die Therapieeffekte zusätzlich hinsichtlich ihrer klinischen Relevanz bewertet. Zur Abschätzung der klinischen Relevanz wird neben der Betrachtung der Größe des Punktschätzers die Lage des KI in Bezug auf eine Irrelevanzgrenze herangezogen. Dieses Verfahren ist äquivalent zum Testen verschobener Nullhypothesen, wenn man verlangt, dass das gesamte KI auf der richtigen Seite der Irrelevanzgrenze liegt [30]. Falls keine validierte Irrelevanzgrenze vorhanden ist, wird die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) und die Lage des KI bezogen auf die Irrelevanzgrenze 0,2 betrachtet [31].

Die zusammenfassende Darstellung der Resultate der Einzelstudien sowie eine visuelle Einschätzung möglicher Heterogenität der Studienergebnisse erfolgt mit Hilfe eines Forest-Plots, in dem die Therapieeffekte der Einzelstudien (sowie – im Fall hinreichender Homogenität – ein zusammenfassender Effektschätzer) mit dem entsprechenden KI abgetragen werden. Falls nur eine Einzelstudie vorhanden ist, oder die Einzelstudien klinische Heterogenität aufweisen, werden deren Ergebnisse nur tabellarisch dargestellt.

Die quantitative Untersuchung der statistischen Heterogenität erfolgt mit Hilfe eines statistischen Heterogenitätstests (Q-Statistik, p-Wert) und der Berechnung der I^2 -Statistik [32]. Zur Feststellung statistischer Heterogenität wird ein Signifikanzlevel von 0,2 verwendet. Für die I^2 -Statistik gelten die im Cochrane-Handbuch [33] beschriebenen Grenzwerte für Heterogenität (>50% indiziert erhebliche Heterogenität). Ist die statistische Heterogenität nicht bedeutsam, d. h. $p > 0,2$ (Heterogenitätstest), so wird ein zusammenfassender Schätzer berechnet. Im Fall erheblicher Heterogenität werden mögliche Ursachen der Heterogenität diskutiert und mittels Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen untersucht.

In folgenden Fällen werden keine Meta-Analysen durchgeführt:

- falls nur eine für die Fragestellung relevante RCT zur Verfügung steht.
- falls die Studien aufgrund klinischer Heterogenität einen zusammenfassenden Schätzer nicht sinnvoll und nicht interpretierbar erscheinen lassen. Klinische Heterogenität versteht sich dabei als die Variabilität zwischen bzw. die Vielfältigkeit (diversity) bezüglich Studiencharakteristika, Populationscharakteristika, Begleiterkrankungen, Begleitbehandlungen, Endpunktoperationalisierungen, Beobachtungsdauer, etc.

In diesen Fällen werden die Resultate zu patientenrelevanten Endpunkten, wie in der/den Einzelstudie(n) analysiert, dargestellt. Im Falle gleichgerichteter Effekte und statistisch signifikanter Ergebnisse in mindestens zwei der in die Meta-Analyse eingeschlossenen Studien wurde der Gesamtschätzer für die Nutzenbewertung herangezogen, wenn die Studien ein Gesamtgewicht von mindestens 80% am Gesamtschätzer hatten.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden, wenn sich die Studien bezüglich dieser Faktoren unterscheiden. 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.

Auf Studienebene dienen Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Robustheit gegenüber methodischer Variation. Dabei werden z. B. die Wahl der Auswertungspopulation (Per-Protokoll-Auswertungen versus ITT-Auswertungen), der Imputationsalgorithmus (Snapshot-Auswertung versus TLOVR-Auswertung) oder der Einschluss von Patienten, die aus besonderen Gründen nicht in der primären Analyse berücksichtigt wurden, variiert. Dabei ist man auf die Verfügbarkeit solcher Analysen aus den Einzelstudien angewiesen.

Des Weiteren können, bei Vorliegen von mindestens zwei Studien, Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse im Rahmen von Meta-Analysen, für folgende Faktoren durchgeführt werden:

- Qualität/Verzerrungspotenzial der Einzelstudien (Welchen Effekt hat der Ausschluss von Studien bei denen das Verzerrungspotenzial als „hoch“ eingestuft wird oder die aus bestimmten Gründen Heterogenität vermuten lassen?)
- Modellwahl bei der Meta-Analyse (FEM statt REM)
- Wahl des Effektmaßes (standardisierte MWD statt MWD)

Sensitivitätsanalysen, die die Robustheit der Ergebnisse bei Verwendung von FEM für die Berechnung des Gesamtschätzers zeigen sollen, werden für alle Endpunkte durchgeführt. Die Wahl des Modells für die Meta-Analyse beeinflusst einerseits die Präzision des Gesamtschätzers und andererseits die Gewichtung der Einzelstudien in der Meta-Analyse. Die

Resultate der Sensitivitätsanalysen werden immer dann präsentiert, wenn sie von denen der Hauptanalyse abweichen (z. B. signifikant versus nicht signifikant) oder wenn sie Erklärungen im Falle von Heterogenität liefern können.

Die standardisierte MWD wird zur Bewertung der klinischen Relevanz für quantitative Endpunkte herangezogen und dann dargestellt, wenn die Analyse der MWD einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungen zeigt.

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-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollten, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. -stadium

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anhaltspunkte 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. 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.

Es werden Subgruppenanalysen durchgeführt, um zu überprüfen, ob der Therapieeffekt über die Subgruppen hinweg konstant ist oder ob es Hinweise für eine Effektmodifikation gibt. Datenquellen für Subgruppenresultate sind Subgruppenanalysen aus Studienberichten, Publikationen sowie post-hoc Analysen.

Folgende Subgruppen werden als relevant angesehen und getrennt betrachtet, da sie in den Studien präspezifiziert wurden oder eine Untersuchung im Rahmen der Nutzenbewertung gefordert war:

- Alter (<55 Jahre versus ≥ 55 Jahre),
- Geschlecht (Männer versus Frauen),

sowie

- TDF-haltige Vortherapie (ja versus nein)
- Lopinavir/r (LPV/r)-haltige Vortherapie (ja versus nein)

Für die Begründung der Relevanz und der Cut-Offs der Subgruppenanalysen siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.

Möglicherweise variierende Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen werden mittels Interaktionstests bewertet. Zur Ableitung von Hinweisen oder Belegen auf Effektmodifikation wird der p-Wert herangezogen. Bedeutsame Heterogenität zwischen den Subgruppen wird ab einem p-Wert von $<0,20$ angenommen. Dabei besteht bei einem p-Wert von $\geq 0,05$ und $<0,20$ ein Hinweis auf Effektmodifikation und ab $p < 0,05$ wird ein Beleg auf Effektmodifikation abgeleitet. Bei einem signifikanten Gesamtschätzer und einem statistisch signifikanten Effekt in einer Subgruppe und einem nicht signifikanten Effekt in der anderen Subgruppe führt ein Hinweis auf Effektmodifikation zu einer Herabstufung der Aussagesicherheit der Nutzaussage für die Subgruppe mit dem nicht signifikanten Effekt.

Im Falle signifikanter Interaktionen (Signifikanzniveau 0,20) werden Meta-Analysen getrennt für die entsprechenden Subgruppen durchgeführt. Falls kein Hinweis auf eine signifikante Interaktion zwischen Behandlung und dem subgruppenbildenden Faktor besteht, werden keine nach Subgruppen getrennten Meta-Analysen durchgeführt. Meta-Regressionen werden bei geringer Studienzahl (<5) nicht durchgeführt.

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 Analysemethoden dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁷. 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“⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, 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 Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹¹. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

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

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

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

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

¹¹ B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

¹² 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.

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

- *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.*

Sollte es erforderlich und möglich sein, einen indirekten Vergleich durchzuführen, wird die im Folgenden beschriebene Methodik dazu angewandt.

Die methodische Basis eines adjustierten indirekten Vergleiches von verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten bildet ein gemeinsamer Vergleichsarm, anhand dessen sich die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit beider Interventionen quantifizieren lassen.

Der einfache adjustierte indirekte Vergleich wird mittels eines frequentistischen Ansatzes durchgeführt. Er beruht auf einem einfachen Netzwerk und wird durchgeführt, wenn kein direkter Vergleich möglich ist.

Grundlage für diesen Vergleich sind folgende Beziehungen der Effektmaße und ihrer Varianz:

$$\ln \theta_{BC} = \ln \theta_{AB} - \ln \theta_{AC} \quad (1)$$

$$\text{Var}(\ln \theta_{BC}) = \text{Var}(\ln \theta_{AB}) + \text{Var}(\ln \theta_{AC}) \quad (2)$$

Das 95%-KI für $\ln \theta_{BC}$ berechnet sich als:

$$\ln \theta_{BC} \pm 1.96 * \sqrt{\text{Var}(\ln \theta_{BC})} \quad (3)$$

Effektmaße, die als θ in den Formeln (1) bis (3) geeignet sind, sind das relative Risiko, das OR, sowie das Hazard Ratio. Für stetige Variablen wird dieses Verfahren analog angewendet, mit der Ausnahme, dass die Effektmaße hier nicht logarithmiert werden.

Grundannahme für die Gültigkeit dieser Zusammenhänge ist die Abwesenheit bedeutsamer Heterogenität zwischen den eingeschlossenen Studien (methodische Faktoren,

Effektmodifikatoren). Für den Fall, dass vor Durchführung des adjustierten indirekten Vergleiches eine Meta-Analyse durchgeführt werden muss, ist die Untersuchung der Heterogenität der eingeschlossenen Studien mittels statistischer Tests sowie gebräuchlicher Heterogenitätsmaße vorgesehen. Des Weiteren werden die eingeschlossenen Studien hinsichtlich wichtiger Eigenschaften (Ein- und Ausschlusskriterien; Patientencharakteristika etc.) charakterisiert und auf das Vorliegen von wesentlichen Unterschieden untersucht, die die Ergebnisse des indirekten Vergleichs verzerren könnten.

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle alle Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war.

Von den randomisierten kontrollierten Studien, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden, sollen die Studien, deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle randomisierten kontrollierten Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.

Benennen Sie nur randomisierte, kontrollierte Studien, 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“, Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Es werden nur Studien des pharmazeutischen Unternehmers mit dem zu bewertenden Arzneimittel berücksichtigt, die entweder mit dem STR (FTC/RPV/TDF) oder mit einer Kombination der einzelnen Komponenten (RPV+FTC+TDF) in einem Studienarm durchgeführt wurden [34]. Studien, die nur mit einzelnen, aber nicht allen drei Komponenten in Kombination durchgeführt wurden, sind für das zu bewertende Arzneimittel, das alle drei Komponenten fixkombiniert enthält, nicht relevant und werden hier entsprechend nicht gelistet, unabhängig davon, ob sie mit der Marketing Authorisation eingereicht wurden.

Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
TMC278-C204*	ja	abgeschlossen laufend	96 und 192 Wochen Open-label: bis zu 244 Wochen	RPV 25 mg RPV 75 mg RPV 150 mg EFV 600 mg jeweils in Kombination mit FTC 200 mg/ TDF 245 mg oder AZT 300 mg/ 3TC 150 mg
TMC278-TiDP6-C209 (ECHO)*	ja	abgeschlossen	96 Wochen	RPV 25 mg EFV 600 mg jeweils in Kombination mit FTC 200 mg/ TDF 245 mg
TMC278-TiDP6-C215 (THRIVE)*	ja	abgeschlossen	96 Wochen	RPV 25 mg EFV 600 mg jeweils in Kombination mit FTC 200 mg/ TDF 245 mg, ABC 600 mg/ 3TC 300 mg oder AZT 300 mg/ 3TC 150 mg
GS-US-264-0110*	ja	abgeschlossen	96 Wochen	RPV 25 mg EFV 600 mg jeweils in Kombination mit FTC 200 mg/ TDF

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
				245 mg
GS-US-264-0106	ja	laufend	48 Wochen plus 30 Tage Nachbeobachtung	Wechsel von einem Regime bestehend aus einem geboosterten PI und zwei NRTI auf FTC 200 mg/ RPV 25 mg/ TDF 245 mg Verzögerter Wechsel (nach 24 Wochen) von einem Regime bestehend aus einem geboosterten PI und zwei NRTI auf FTC 200 mg/ RPV 25 mg/ TDF 245 mg
GS-US-236-0121	nein	laufend	48 Wochen (ggf. Erweiterung um 48 Wochen für Patienten in deren Land EVG/COBI/FTC/TDF nach 48 Wochen Behandlung noch nicht kommerziell verfügbar ist)	Wechsel von einem Regime bestehend aus einem NNRTI und FTC 200 mg/TDF 245 mg auf EVG 150 mg/ COBI 150 mg/ FTC 200 mg/ TDF 245 mg
<p>*Die gekennzeichneten Studien sind im Anwendungsgebiet der antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten durchgeführt und werden hier aufgrund der Neuformulierung des Anwendungsgebietes für FTC/RPV/TDF gelistet. 3TC=Lamivudin; ABC=Abacavir; AZT=Zidovudin (auch: Azidothymidin); COBI=Cobicistat; EFV=Efavirenz; EVG=Elvitegravir; FTC=Emtricitabin; NNRTI=nichtnukleosidischer Reverse Transkriptase Inhibitor; NRTI=nukleosidischer Reverse Transkriptase Inhibitor; PI=Proteaseinhibitor; RPV=Rilpivirin; TDF=Tenofoviridisoproxilfumarat</p>				

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

Die Angaben in der Tabelle haben den Stand vom 31. Oktober 2013.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-3 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
TMC278-C204	FTC/RPV/TDF in antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten
TMC278-TiDP6-C209 (ECHO)	FTC/RPV/TDF in antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten
TMC278-TiDP6-C215 (THRIVE)	FTC/RPV/TDF in antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten
GS-US-264-0110	FTC/RPV/TDF in antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten
GS-US-236-0121	Es handelt sich hierbei um eine noch laufende Studie. Die Datenauswertung hat gerade erst begonnen.

Stellen Sie die abgebrochenen und laufenden Studien, die nicht in die Bewertung eingehen, in Anhang 4-D und Anhang 4-E dar.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Sofern eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis dieser Recherche. 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 Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

Falls die Recherche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemeinsam mit der Recherche zu einer anderen Fragestellung (z. B. zu indirekten Vergleichen) durchgeführt wurde, unterteilen Sie die Angaben zu relevanten Treffern und Studien entsprechend diesen Fragestellungen.

[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 der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

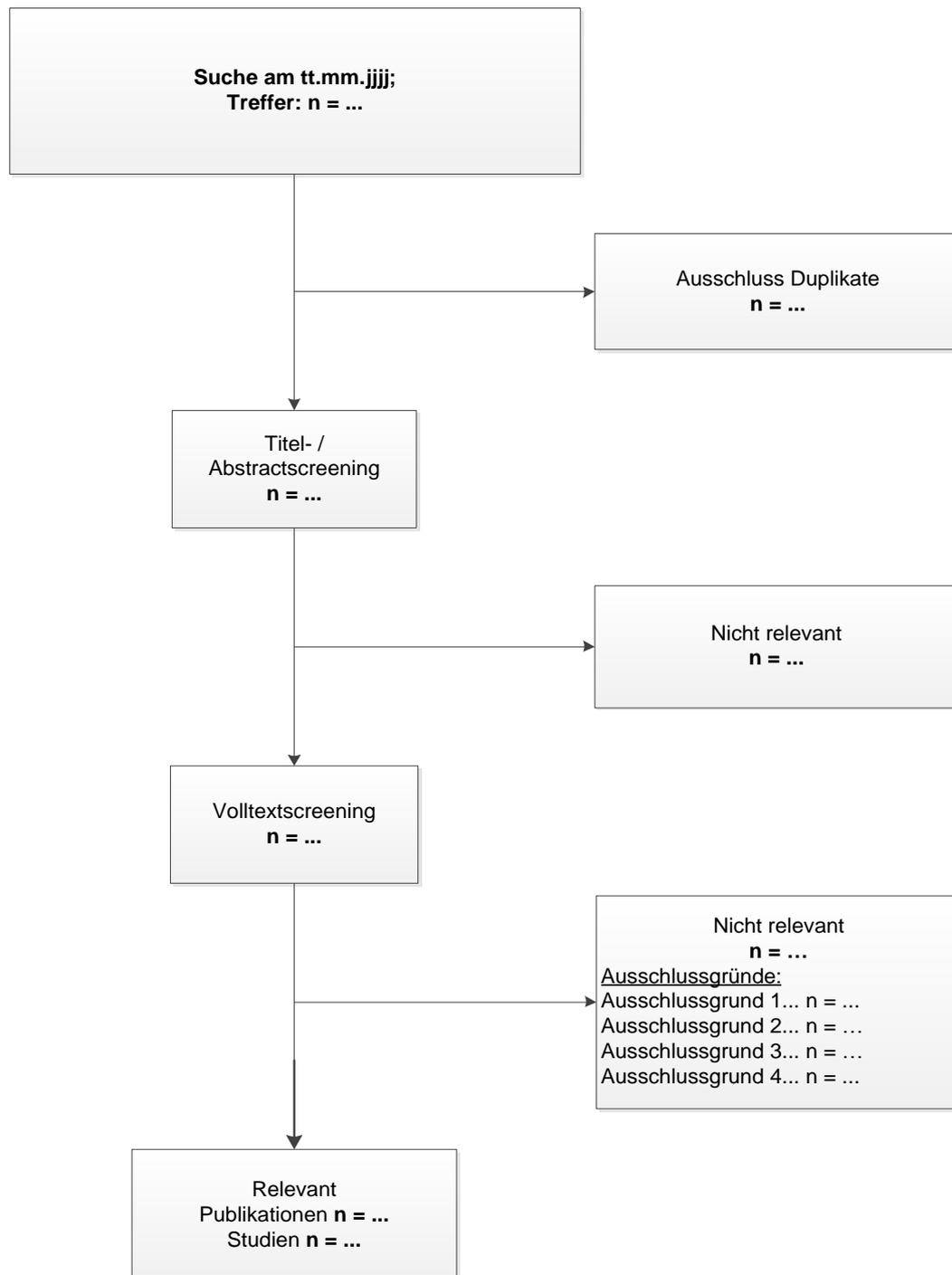


Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die umfassende bibliografische Literaturrecherche vom 8. November 2013 nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel erzielte insgesamt 85 Treffer (ohne Duplikate), die zunächst auf Grundlage von Titel und Abstract nach den in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien gescreent wurden.

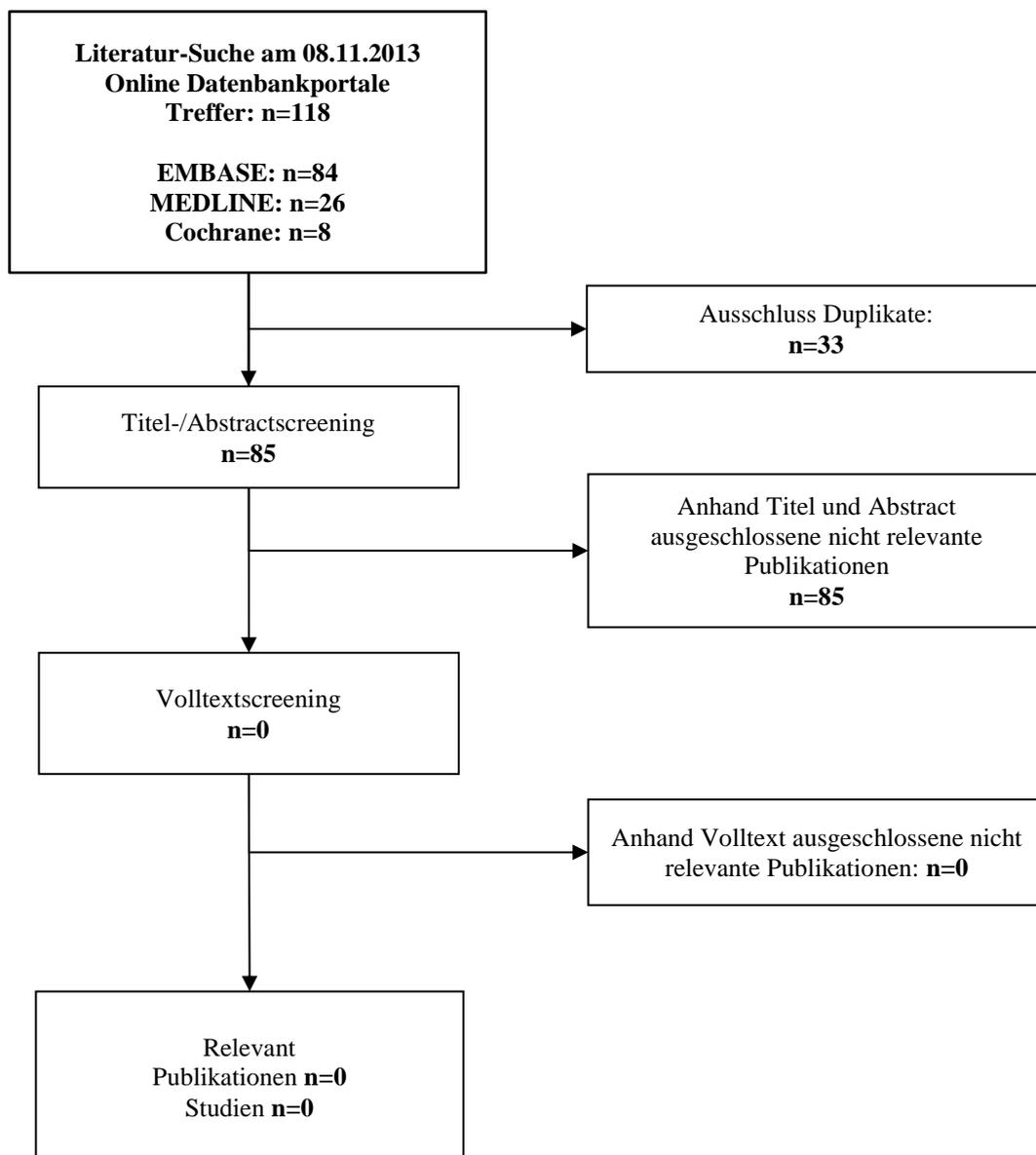


Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es konnten keine Publikationen identifiziert werden.

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 4-3) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde (sofern eine solche durchgeführt wurde). Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[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 4-5: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d.^b)
GS-US-264-0106	clinicaltrials.gov [NCT01252940] [35], ICTRP [EUCTR2010-023178- 37-GB] [36]	ja	nein
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. b: n. d.=bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt.			

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 für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Datenquellen. 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 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
Nicht zutreffend						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
GS-US-264-0106	ja	ja	nein	ja [37]	ja clinicaltrials.gov [NCT01252940] [35], ICTRP [EUCTR2010-023178-37-GB] [36]	nein
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.						
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.						
c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

Zur besseren Übersichtlichkeit wird die Studie GS-US-264-0106 abgekürzt durch GS106.

In Studie GS106 werden Patienten, die durchschnittlich seit über drei Jahren antiretroviral vorbehandelt sind, zu einem Wechsel auf FTC/RPV/TDF bzw. zur Fortführung der bestehenden Therapie, bestehend aus PI/r in Kombination mit zwei NRTI, randomisiert.

Substanzspezifische Nebenwirkungen treten gehäuft in der anfänglichen Gewöhnungsphase an eine neue Therapie auf; diese sind in der Regel mild und transient und dauern zumeist nur einige Wochen oder längstens wenige Monate an [38-40]. Die Vorbehandlungsdauer in der Studie GS106 lag durchschnittlich bei mehr als drei Jahren; hinzu kommt, dass die Vortherapie bei 78,6% der Patienten ihre Initialtherapie und bei lediglich 21,4% der Patienten das zweite Regime war, das heißt der Großteil der Patienten bekam über den gesamten Behandlungszeitraum dieselbe unveränderte Therapie. Aktuelle Nebenwirkungen wurden insgesamt von lediglich 9,2% der Patienten als Grund für die Studienteilnahme angegeben. Vor diesem Hintergrund kann davon ausgegangen werden, dass mögliche Substanzspezifische Nebenwirkungen im Hinblick auf die zum Zeitpunkt des Studienbeginns eingenommene Therapie bereits vollständig oder zumindest weitestgehend nachgelassen haben, da diese sonst zu einer Umstellung geführt hätten. Die Erfassung von unerwünschten Ereignissen unter der Vergleichstherapie ist damit ebenso wenig sinnvoll wie ein Vergleich

hinsichtlich dieser Ereignisse zwischen einer im Grunde mehr oder weniger „Nebenwirkungsfreien“ Population und einer Population direkt nach dem Switch auf ein neues Regime.

Es werden somit in der Nutzenbewertung keine weiteren als die mit dem zu bewertenden Arzneimittel als relevant eingeschätzten unerwünschten Ereignisse betrachtet.

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-F zu hinterlegen.

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

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
GS106	RCT, offen	Erwachsene antiretroviral vorbehandelte, virologisch supprimierte HIV-1-infizierte Patienten ohne virologisches Versagen in der Vorgeschichte	RPV 25 mg in Kombination mit 200 mg/245 mg FTC/TDF (n=317) Fortführung der bestehenden Therapie (SBR) bestehend aus einem geboosterten PI + zwei NRTI (n=159)	Screening: 30 Tage Behandlung: 48 Wochen Follow-Up: 30 Tage Die Patienten des Vergleichsarms (SBR) wurden zu Woche 24 ebenfalls auf die Studienmedikation FTC/RPV/TDF umgestellt.	Belgien, Deutschland, Frankreich, Italien, Kanada, Österreich, Puerto Rico, Spanien, USA, Vereinigtes Königreich 11/2010 – 08/2012	<u>Primärer Endpunkt:</u> Virologisches Ansprechen zu Woche 24 <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Veränderung der CD4-Zellzahl Therapie- zufriedenheit (HIVTSQ) Qualitative Patienten- Beurteilung von HIV- und ART- assoziierten Symptomen (HIVSI) Unerwünschte Ereignisse
<p>RCT=randomisierte kontrollierte Studie, HIV-1=Humanes Immundefizienz-Virus Typ 1, RPV=Rilpivirin, FTC=Emtricitabin, TDF=Tenofoviridisoproxilfumarat, NRTI=Nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, PI=Proteaseinhibitor, CD4=Cluster of Differentiation 4 Positive Cells</p>						

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

Studie	FTC/RPV/TDF	SBR	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
GS106	25 mg RPV 1x täglich in Kombination mit 245 mg TDF und 200 mg FTC 1x täglich	SBR bestehend aus einem geboosterten PI und zwei NRTI	Vorbehandlung mit einem geboosterten PI
RPV=Rilpivirin, FTC=Emtricitabin, TDF=Tenofoviridisoproxilfumarat, NRTI=Nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, PI=Proteaseinhibitor, SBR=Fortführung der bestehenden Therapie			

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Parameter	GS106	
	FTC/RPV/TDF N=317	SBR N=159
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	41 (9,2)	43 (9,7)
Median (Min - Max)	42 (19-73)	43 (20-71)
Geschlecht n (%)		
Weiblich	44 (13,9)	15 (9,4)
Männlich	273 (86,1)	144 (90,6)
Rasse n (%)		
Kaukasisch	241 (76,0)	124 (78,0)
Schwarz/afro-amerikanisch	61 (19,2)	22 (13,8)
Asiatisch	6 (1,9)	2 (1,3)
Indianer oder Ureinwohner Alaskas	3 (0,9)	2 (1,3)
Ureinwohner Hawaii oder Pazifik-Insulaner	0	0
Andere	6 (1,9)	9 (5,7)
Zeit seit der ersten antiretroviralen Therapie (Jahre)		
Mittelwert (SD)	3,4 (2,25)	3,3 (2,20)
Median (Min - Max)	2,9 (0,5-21,6)	2,6 (0,4-16)
HIV-1 RNA (Kopien/mL) zum Screening		
<50 Kopien/mL	317 (100,0)	159 (100,0)

Parameter	GS106	
	FTC/RPV/TDF N=317	SBR N=159
≥50 Kopien/mL	0	0
HIV-1 RNA (Kopien/mL) zu Baseline		
<50 Kopien/mL	299 (94,3)	152 (95,6)
50-<200 Kopien/mL	10 (3,2)	6 (3,8)
200-<400 Kopien/mL	2 (0,6)	0
400-<1000 Kopien/mL	2 (0,6)	0
≥1000 Kopien/mL	4 (1,3)	1 (0,6)
CD4 Zellzahl (Zellen/μL)		
Mittelwert (SD)	576 (236,6)	600 (258,8)
Median (Min - Max)	554 (42-1484)	561 (50-1423)
CD4=Cluster of Differentiation 4 Positive Cells, FTC=Emtricitabin, HIV-1= Humanes Immundefizienz-Virus Typ 1, k.A.=keine Angaben, RNA=Ribonukleinsäure, RPV=Rilpivirin, SBR=Fortführung der bestehenden Therapie, SD=Standardabweichung, TDF=Tenofovirdisoproxilfumarat		

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen (Disposition) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Parameter	GS106	
	FTC/RPV/TDF N=317	SBR N=159
Studienabbrüche bis Woche 24		
Unerwünschtes Ereignis	3 (0,9)	-
Fehlende Wirksamkeit	1 (0,3)	-
Entscheidung des Prüfarztes	1 (0,3)	-
Abbruch durch Patient	5 (1,6)	3 (1,9)
Lost-to-follow-up	7 (2,2)	-
Protokollverletzung	3 (0,9)	1 (0,6)
Quelle: [41] RPV=Rilpivirin, FTC=Emtricitabin, TDF=Tenofovirdisoproxilfumarat, SBR=Fortführung der bestehenden Therapie		

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

Design

Studie GS106 ist eine randomisierte, aktivkontrollierte, multinationale, multizentrische, offene Phase-III-Studie. Ziel der Studie war die Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit der Umstellung von virologisch supprimierten, erwachsenen, HIV-1-infizierten Patienten von einem Regime, bestehend aus einem PI/r und zwei NRTI auf ein antiretrovirales Regime bestehend aus FTC/RPV/TDF. Zu den im Screening-Regime verabreichten PI gehörten Amprenavir (0,2%), ATV (37,0%), Darunavir (DRV, 20,2%), FPV (7,8%), LPV/r (32,6%), Ritonavir (RTV, 66,8%), Saquinavir (1,7%), wobei RTV in allen Fällen, in denen es eingesetzt wurde, als pharmakokinetischer Booster diente. Verabreichte NRTI waren: ABC (1,1%), AZT/3TC (3,4%), FTC (0,8%), ABC/3TC (13,2%), 3TC (0,8%), Stavudin (0,2%), TDF (0,6%), FTC/TDF (80,9%) und AZT (0,2%).

Das Zuteilungsverhältnis auf die Behandlungsarme FTC/RPV/TDF und SBR betrug 2:1. Für die Randomisierung wurde ein interaktives Sprach-/Webdialogsystem (IVRS/IWRS) verwendet.

Die Randomisierung wurde nach Verwendung von TDF (als Einzelsubstanz oder in fixer Wirkstoffkombination zusammen mit FTC) und von RTV-geboostertem LPV stratifiziert (insgesamt vier Strata). Die Stratifizierung erfolgte primär im Hinblick auf die renalen (TDF) und die Lipid-Parameter (TDF, LPV/r): Während LPV/r ein ungünstigeres Lipidprofil im Vergleich zu den anderen in der Studie häufig eingesetzten PI/r (DRV und ATV) aufweist [42-45], zeichnet sich TDF durch ein günstiges Lipidprofil aus [46, 47].

317 Patienten wechselten bei Studienbeginn auf FTC/RPV/TDF, während 159 Patienten für weitere 24 Wochen im Baseline-Therapieregime verblieben. Nach den 24 Wochen erfolgte die Umstellung der verbleibenden Patienten im SBR-Studienarm auf FTC/RPV/TDF (verzögerte Umstellung).

Die Studie begann im November 2010, die letzte Messung fand im August 2012 statt. Die Behandlungszeit betrug insgesamt 48 Wochen. 30 Tage danach nahmen alle Patienten an einer Verlaufskontrollvisite teil oder wurden telefonisch kontaktiert. Eine statistische Analyse der primären und sekundären Endpunkte erfolgte nach 24 und 48 Wochen.

Studienpopulation

In Studie GS106 wurden erwachsene Patienten eingeschlossen, die eine Infektion mit HIV-1 aufwiesen und über ≥ 6 Monate mit einem Regime aus zwei NRTI und PI/r antiretroviral vorbehandelt und virologisch supprimiert waren. Die Patienten mussten zum Zeitpunkt des Screenings mit einem RTV-geboosterten PI und zwei NRTI als erste oder zweite antiretrovirale Therapie vorbehandelt sein. Bei den Patienten auf ihrer zweiten Therapie durfte die Viruslast zum Zeitpunkt des Wechsels von der ersten auf die zweite Therapie nicht > 50 Kopien/mL gelegen haben; zudem durfte die Viruslast bei diesen Patienten nach Erreichen der Nachweisgrenze nicht wieder bestätigt auf ≥ 50 Kopien/mL angestiegen sein. Eine Vortherapie mit einem NNRTI war ausgeschlossen. Außerdem mussten die Patienten eine adäquate Nierenfunktion, definiert als geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) ≥ 70 mL/min (gemäß Cockcroft-Gault) aufweisen. Damit werden in der hier berichteten Studie

Patienten mit einer eGFR ≥ 50 -<70 mL/min, für die FTC/RPV/TDF ebenfalls zugelassen ist, nicht berücksichtigt. Da es sich bei dieser Population um eine relativ kleine Fallzahl handelt [48], wird davon ausgegangen, dass die Nicht-Berücksichtigung in der Studie keinen Einfluss auf das Gesamtergebnis hinsichtlich der zugelassenen Population hat. Für Details siehe Modul 3.

Wichtige Ausschlusskriterien waren ein neues Aids-definierendes Ereignis, diagnostiziert binnen 30 Tagen vor Screening, Schwangerschaft, schwere Infektionen oder eine Lebererkrankung.

Die Patienten waren im Mittel 41 bzw. 43 Jahre (FTC/RPV/TDF vs. SBR) alt. Es wurden größtenteils männliche Patienten in die Studie eingeschlossen. Die Zeit seit der ersten antiretroviralen Therapie liegt bei durchschnittlich 3,4 bzw. 3,3 (FTC/RPV/TDF vs. SBR) Jahren. Zum Screening lag die Viruslast bei allen Patienten unter 50 Kopien/mL. Bis zur Baseline-Visite stieg die Viruslast bei wenigen Patienten wieder etwas an. Die CD4-Zellzahl lag im Mittel bei knapp 600 Zellen/ μ L.

241 (76,0%) bzw. 124 (78,0%) eingeschlossene Patienten waren kaukasischer Herkunft und 61 (19,2%) bzw. 22 (13,8%) Patienten waren schwarz/afro-amerikanisch. Des Weiteren wurden wenige Indianer bzw. Ureinwohner Alaskas (3 [0,9%] bzw. 2 [1,3%]) eingeschlossen und die restlichen Patienten waren anderer Herkunft (6 [1,9%] bzw. 9 [5,7%]).

Insgesamt sind die Behandlungsarme untereinander balanziert.

Primäres Analyse-Set für Wirksamkeitsparameter war das Full Analysis Set (FAS), welches alle randomisierten Patienten gemäß ihrer ursprünglichen Zuteilung enthielt (FTC/RPV/TDF vs. SBR: 317 vs. 159 Patienten), die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung einnahmen. Für Sicherheitsendpunkte wurde das Safety Analysis Set (FTC/RPV/TDF vs. SBR: 317 vs. 159 Patienten) zugrunde gelegt, in welchem alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung einnahmen, gemäß ihrer tatsächlichen Behandlung berücksichtigt wurden.

Hauptabbruchgründe bis Woche 24 waren Abbruch durch Patient und Lost-to-follow-up.

Für weitere Details siehe Tabelle 4-9.

Es wurden post-hoc Analysen zu allen Endpunkten für die Gesamtpopulation [49-53] sowie Subgruppenanalysen für alle relevanten Endpunkte durchgeführt, für die eine Subgruppenanalyse sinnvoll erschien. Als relevant erachtete Subgruppenanalysen betreffen eine Stratifizierung nach Alter [54], Geschlecht [55] und TDF-haltiger Vortherapie [56]. Die Subgruppenanalysen nach LPV/r-haltiger Vortherapie wurden zwar aufgrund formaler Vollständigkeit durchgeführt und hier dargestellt, werden jedoch als nicht relevant für die vorliegende Nutzenbewertung eingeschätzt [57].

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler			
GS106	ja	ja	nein	nein	nein	nein	niedrig ^a

^a Da einige Endpunkte auf Labormessungen basieren, wo die Beeinflussbarkeit der Ergebnisse durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit als gering eingeschätzt wird, wird die fehlende Verblindung dieser Studie jeweils auf Endpunktebene berücksichtigt.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In Studie GS106 kann aufgrund der Verwendung eines zentralen Randomisierungssystems (IVRS/IWRS) von einer adäquaten Erzeugung der Randomisierungsliste sowie einer Verdeckung der Gruppenzuteilung ausgegangen werden. Es fand in der Studie keine Verblindung statt. Aber hier kann dadurch auf Studienebene nicht von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden, die fehlende Verblindung wird auf Endpunktebene berücksichtigt. Es können keine Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung gefunden werden und auch sonstige Aspekte fehlen.

Das Verzerrungspotenzial von Studie GS106 wird auf Studienebene als niedrig eingeschätzt.

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 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Virologische Wirksamkeit ^a	Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl)	Therapie-zufriedenheit (HIVTSQ)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HIVSI)	Unerwünschte Ereignisse ^b
GS106	ja	ja	ja	ja	ja

^a Unter diesem Sammelbegriff werden virologisches Ansprechen und virologisches Versagen gemeinsam betrachtet, da sie unter Verwendung des gleichen Analysesets analysiert wurden und die gleiche Anzahl an Patienten in die Analyse einfluss.

^b Unter diesem Sammelbegriff werden folgende Endpunkte gemeinsam betrachtet, da sie unter Verwendung des gleichen Analysesets analysiert wurden und die gleiche Anzahl an Patienten in die Analyse einfluss:
Mortalität, Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse Grad 3-4, Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, Erkrankungen des Nervensystems (SOC), psychiatrische Erkrankungen (SOC) und Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)

In der Studie GS106 wurde eine visuelle Analogskala (VAS) zur Adhärenz der Patienten berichtet. Dieser wird jedoch in der vorliegenden Nutzenbewertung aus folgenden Gründen nicht eingeschlossen:

- Die Messung der Adhärenz stellt keinen klinischen Endpunkt an sich und auch kein validiertes Surrogat für einen klinischen Endpunkt dar.
- Der Zeitraum von 24 Wochen ist deutlich zu kurz, um valide Aussagen zu Adhärenz-Unterschieden zwischen Regimen treffen zu können.
- Die hier eingeschlossenen Patienten waren virologisch supprimiert, durchschnittlich über drei Jahre antiretroviral behandelt - davon 78,6% auf einer unveränderten Initialtherapie - und damit per se zufrieden mit ihrer bestehenden Therapie und adhärenz. Insofern besteht hier ein erheblicher Selektionsbias zuungunsten der neuen Therapie, der keine valide abschließende Bewertung erlaubt.

4.3.1.3.1 Endpunkte – 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
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und 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). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

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.

4.3.1.3.1 Virologische Wirksamkeit – RCT

Tabelle 4-13: Operationalisierung von virologische Wirksamkeit

Studie	Operationalisierung
GS106	<p><u>Virologisches Ansprechen:</u> Anzahl (%) Patienten mit Viruslast <50 Kopien/mL zu Woche 24 mittels Snapshot-Algorithmus. Um gemäß Snapshot als Ansprecher zu gelten, muss der letzte im Analysefenster verfügbare HIV-1-RNA-Wert bei <50 Kopien/mL liegen</p> <p><u>Virologisches Versagen:</u> Anzahl (%) Patienten, die gemäß Snapshot-Algorithmus folgende Kriterien zu Woche 24 erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten, deren letzter im Analysefenster verfügbarer HIV-1-RNA-Wert ≥ 50 Kopien/mL betrug, während sie sich in randomisierter Behandlung befanden oder Patienten, die die Studie vor oder im Analysefenster zu Woche 24 wegen unzureichender Wirksamkeit abbrechen (z. B. fehlende Wirksamkeit wurde als Grund für den Studienabbruch im Study Drug Completion eCRF angegeben) • Patienten, die die Studie vor oder im Analysefenster zu Woche 24 aus anderen Gründen als unerwünschte Ereignisse, Tod, fehlende Wirksamkeit abbrechen und deren letzte Viruslast unter Therapie ≥ 50 Kopien/mL betrug <p>Zur Messung der Viruslast wurde der Roche Cobas Amplicor Monitor Version 1.5 Ultra verwendet.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für virologische Wirksamkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GS106	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig ^a
^a Da dieser Endpunkt auf Labormessungen basiert, wo die Beeinflussbarkeit der Ergebnisse durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit als gering eingeschätzt wird, führt die fehlende Verblindung dieser Studie nicht zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Unter virologischer Wirksamkeit werden das virologische Ansprechen und das virologische Versagen betrachtet.

Dabei wurde der FDA Snapshot-Algorithmus als primärer Analyse-Algorithmus gewählt.

Das Analysefenster für Woche 24 wurde definiert als Tag 127 bis Tag 210.

Snapshot-Algorithmus

Als **virologische Ansprecher** wurden definiert:

- Patienten, deren letzter im Analysefenster zu Woche 24 verfügbarer HIV-1-RNA-Wert bei <50 Kopien/mL lag, während sie sich in randomisierter Behandlung befanden.

Als **virologische Versager** wurden definiert:

- Patienten, deren letzter im Analysefenster verfügbarer HIV-1-RNA-Wert ≥ 50 Kopien/mL betrug, während sie sich in randomisierter Behandlung befanden oder Patienten, die die Studie vor oder im Analysefenster zu Woche 24 wegen unzureichender Wirksamkeit abbrechen (z. B. fehlende Wirksamkeit wurde als Grund für den Studienabbruch im Study Drug Completion eCRF [electronic case report form] angegeben)
- Patienten, die die Studie vor oder im Analysefenster zu Woche 24 aus anderen Gründen als unerwünschte Ereignisse, Tod, fehlende Wirksamkeit abbrechen und deren letzte Viruslast unter Therapie ≥ 50 Kopien/mL betrug

In die Kategorie „**Keine virologischen Daten im Woche 24-Analysefenster**“ wurden Patienten eingeordnet, die aus folgenden Gründen keine HIV-1-RNA-Werte im Woche 24-Analysefenster in Behandlung aufwiesen:

- Abbruch der Studienbehandlung vor oder im Woche 24-Analysefenster aufgrund unerwünschter Ereignisse oder Tod (unabhängig davon, ob der zuletzt verfügbare HIV-1-RNA-Wert vor oder zum Zeitpunkt des Abbruchs <50 Kopien/mL lag) oder
- Abbruch der Studienbehandlung vor oder in dem Woche 24-Analysefenster aus anderen Gründen als unerwünschte Ereignisse/Tod und fehlende Wirksamkeit (z. B. Einverständnis zurückgezogen, lost-to-follow-up, Umzug, etc.) und zuletzt verfügbarer HIV-1-RNA-Wert unter Therapie <50 Kopien/mL oder
- Fehlende Werte während des Analysefensters unter fortlaufender Therapie.

Während die präspezifizierte Analyse zu Woche 48 sowohl Snapshot- als auch TLOVR-Algorithmus umfasste, war für die 24-Wochen-Analyse vor dem Hintergrund der geringen Zahl an Datenpunkten lediglich eine Auswertung nach Snapshot-Algorithmus geplant. Entsprechend der Präspezifizierung des Endpunkts wird hier ausschließlich der Snapshot-Algorithmus für Studie GS106 dargestellt.

Studie GS106 war eine offene Studie. Da jedoch die Beeinflussbarkeit des Ergebnisses durch die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit als sehr gering eingeschätzt wird, hat dies keinen Einfluss auf die Bewertung des Verzerrungspotenzials. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft.

Das IQWiG sah in der Nutzenbewertung zu RPV (A12-04, Version 1.0, Stand 12. April 2012 [11]), FTC/RPV/TDF (A12-02, Version 1.0, Stand 12. April 2012 [58]) und EVG/COBI/FTC/TDF (A13-25, Version 1.0, Stand 12. September 2013 [59]) den Anteil an virologischen Versagern durch das virologische Ansprechen abgedeckt. Anders als in der Nutzenbewertung zu RPV und FTC/RPV/TDF, in denen der TLOVR-Algorithmus als primärer Analyse-Algorithmus festgelegt worden war, und der Nutzenbewertung zu EVG/COBI/FTC/TDF, in der Snapshot und TLOVR zu Woche 96 dargestellt wurden, wurde hier der Snapshot-Algorithmus als primärer Algorithmus zu Woche 24 festgelegt und wird aufgrund dessen auch nur dieser in der Nutzenbewertung präsentiert. Vor diesem Hintergrund wird im vorliegenden Fall das virologische Versagen mit folgender Begründung zusätzlich dargestellt und in der Nutzenableitung berücksichtigt: Bei der Bewertung des Snapshot-Algorithmus, in dem nur ein Datenpunkt erfasst wird, stellt das virologische Versagen zusammen mit dem virologischen Ansprechen einen kombinierten Endpunkt dar; die Anzahl der virologischen Versager kann nicht aus der Anzahl der virologischen Ansprecher abgeleitet werden und umgekehrt.

Für den Snapshot-Algorithmus werden Analysen basierend auf dem FAS- und, als Sensitivitätsanalyse, dem Per-Protokoll (PP)-Set durchgeführt. Das Verzerrungspotenzial von virologischem Versagen (Wirksamkeit) ist vergleichbar mit dem des Endpunkts virologisches

Ansprechen. Das ITT-Prinzip wurde ebenfalls adäquat umgesetzt, es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte können nicht gefunden werden. Auch hier wird die Beeinflussbarkeit des Ergebnisses durch die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit als sehr gering eingeschätzt und hat keinen Einfluss auf die Bewertung des Verzerrungspotenzials.

Somit besteht hier sowohl für das virologische Ansprechen als auch für das virologische Versagen ein niedriges Verzerrungspotenzial.

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 4-15: Ergebnisse für virologische Wirksamkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zulassungspopulation, Woche 24, FAS)

Endpunkt Algorithmus Studie	FTC/RPV/TDF		SBR		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	p-Wert
<u>Virologisches Ansprechen zu Woche 24 (Snapshot)</u>						
GS106	317	297 (93,7)	159	143 (89,9)	1,66 [0,84;3,30] ^a 3,8 [-1,6;9,1] ^c	0,144 ^b
<u>Virologisches Versagen zu Woche 24 (Snapshot)</u>						
GS106						
Virologisches Versagen	317	3 (0,9)	159	8 (5,0)	0,18 [0,05;0,69] ^a	0,005 ^b
HIV-1-RNA ≥50 Kopien/mL	317	1 (0,3)	159	8 (5,0)	0,06 [0,01;0,48] ^d	0,0082 ^d
Studienabbruch aufgrund fehlender Wirksamkeit	317	1 (0,3)	159	0	1,51 [0,06;37,32] ^d	0,8005 ^d
Studienabbruch aus anderen Gründen und zuletzt verfügbare HIV-1-RNA ≥50 Kopien/mL	317	1 (0,3)	159	0	1,51 [0,06;37,32] ^d	0,8005 ^d
^a Quelle: [49] (Analyse-Set Bezeichnung in der Fußnote ist gültig)						
^b Cochrane-Mantel Haenszel Test						
^c Risikodifferenz (%) und dazugehöriges 95%-KI						
^d zusätzlich berechnet						
KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RPV=Rilpivirin, FTC=Emtricitabin, TDF=Tenofovirdisoproxilfumarat, SBR=Fortführung der bestehenden Therapie; HIV-1=Humanes Immundefizienz-Virus Typ 1, RNA=Ribonukleinsäure						

Tabelle 4-16: Ergebnisse für virologische Wirksamkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zulassungspopulation, Woche 24, PP-Set)

Endpunkt Algorithmus Studie	FTC/RPV/TDF		SBR		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] ^a	p-Wert ^a
<u>Virologisches Ansprechen zu Woche 24 (Snapshot)</u>						
GS106	313	295 (94,2)	157	142 (90,4)	1,73 [0,85;3,53] 3,8 [-1,5;9,1] ^b	0,1318
<u>Virologisches Versagen zu Woche 24 (Snapshot)</u>						
GS106						
Virologisches Versagen	313	3 (1,0)	157	8 (5,1)	0,18 [0,05;0,69]	0,0123
HIV-1-RNA ≥50 Kopien/mL	313	1 (0,3)	157	8 (5,1)	0,06 [0,01;0,48]	0,0082
Studienabbruch aufgrund fehlender Wirksamkeit	313	1 (0,3)	157	0	1,51 [0,06;37,33]	0,8005
Studienabbruch aus anderen Gründen und zuletzt verfügbare HIV-1-RNA ≥50 Kopien/mL	313	1 (0,3)	157	0	1,51 [0,06;37,33]	0,8005
^a zusätzlich berechnet						
^b Risikodifferenz (%) und dazugehöriges 95%-KI KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RPV=Rilpivirin, FTC=Emtricitabin, TDF=Tenofoviridisoproxilfumarat, SBR=Fortführung der bestehenden Therapie; HIV- 1=Humanes Immundefizienz-Virus Typ 1, RNA=Ribonukleinsäure						

Es besteht hinsichtlich virologischen Ansprechens zu Woche 24 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,66 [0,84;3,30], p=0,144). Es konnte die Nichtunterlegenheit zur 12%-Grenze gezeigt werden.

Beim virologischen Versagen besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/RPV/TDF (OR [95%-KI]: 0,18 [0,05;0,69], p=0,0123). Unter einer Behandlung mit FTC/RPV/TDF trat somit signifikant seltener ein virologisches Versagen auf als unter der Fortführung der Behandlung mit SBR. In der Aufschlüsselung der Gründe für virologisches Versagen zeigt sich, dass der Unterschied nicht durch beispielsweise vorzeitige Abbrüche mit Viruslast ≥50 Kopien/mL im SBR-Arm hervorgerufen wurde: Alle acht Patienten im SBR-Arm, die zu Woche 24 eine Viruslast ≥50 Kopien/mL aufwiesen, waren unter laufender Therapie.

Die Ergebnisse im FAS werden durch die Verwendung des PP-Sets bestätigt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Da nur eine Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.2 Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl) – RCT

Tabelle 4-17: Operationalisierung von immunologischer Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl)

Studie	Operationalisierung
GS106	Mittlere Veränderung der CD4-Zellzahl ab Baseline bis Woche 24

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für immunologischer Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GS106	niedrig	nein	ja	nein	nein	niedrig ^a
^a Da dieser Endpunkt auf Labormessungen basiert, wo die Beeinflussbarkeit der Ergebnisse durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit als gering eingeschätzt wird, führt die fehlende Verblindung dieser Studie nicht zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt immunologische Wirksamkeit ist operationalisiert als Veränderung der mittleren Anzahl der CD4-Zellen zwischen Baseline und Woche 24. Der Anteil der imputierten Werte liegt in der Studie bei 5,9% bzw. 6,9% im FTC/RPV/TDF- bzw. SBR-Arm. Die Studienabbrecher sind detailliert beschrieben (siehe Tabelle 4-10), so dass eine Abschätzung des Einflusses möglich ist.

Es waren on-treatment und on-study Ergebnisse verfügbar. In der on-treatment-Analyse wurden alle Patienten eingeschlossen, die zum interessierenden Zeitpunkt unter Therapie waren. In der on-study Analyse wurden alle Patienten eingeschlossen, die zum interessierenden Zeitpunkt noch in der Studie waren, unabhängig davon ob sie noch unter Therapie waren oder nicht.

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 4-19: Ergebnisse für immunologischer Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zulassungspopulation, Woche 24, FAS)

Zeitpunkt Studie GS106 Behandlung	Baseline		Woche 24		Veränderung		MWD [95%-KI] ^a p-Wert ^b
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	
Woche 24							
<i>On-treatment-Analyse</i>							
FTC/RPV/TDF	317	576 (236,6)	298	597 (229,8)	298	20 (149,3)	-12.00 [-42.60;18.60], p=0,28
SBR	159	600 (258,8)	148	629 (260,2)	148	32 (158,1)	
^a zusätzlich berechnet ^b Wilcoxon-Vorzeichenrangtest KI=Konfidenzintervall, MWD=Mittelwertdifferenz, N=Anzahl Patienten in der Auswertung, SD=Standardabweichung, RPV=Rilpivirin, FTC=Emtricitabin, TDF=Tenofoviridisoproxilfumarat, SBR=Fortführung der bestehenden Therapie							

Es kann in der on-treatment Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen gezeigt werden. In der on-study Analyse zeigen sich identische Ergebnisse.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Da nur eine Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Therapiezufriedenheit, HIVTSQ) – RCT

Tabelle 4-20: Operationalisierung von gesundheitsbezogene Lebensqualität (HIVTSQ)

Studie	Operationalisierung
GS106	Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24 des HIV Treatment Satisfaction Questionnaire (HIVTSQ). Der Endpunkt wird kontinuierlich sowie als Responderanalyse dargestellt (Response=Score >0)

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität (HIVTSQ) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GS106	niedrig	nein	nein	nein	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt ist operationalisiert als Veränderung des Scores des HIVTSQ zur Erfassung der Therapiezufriedenheit. Relevant ist hier Veränderung der Scores zwischen Baseline und Woche 24 bzw. die Anzahl der Responder (Score >0) zu diesem Zeitpunkt.

Der HIVTSQ ist ein Fragebogen zur Erfassung der Therapiezufriedenheit der Patienten. Er besteht aus zehn Items, deren Antwort mit 0 (sehr unzufrieden) bis 6 (sehr zufrieden) bewertet wird. Der Gesamtscore bildet sich aus der Summe der Antworten auf die einzelnen Items. Den Patienten wurde zu Baseline eine Status form (Berechnung des Score siehe oben) und zu Woche 24 eine Change Form des Fragebogens ausgehändigt. Die Berechnung der Item-Scores der Change Form unterscheidet sich von der der Status Form insofern, dass die Antworten auf die Fragen nicht absolut, sondern relativ mit -3 (jetzt viel weniger zufrieden) bis 3 (jetzt viel zufriedener) beantwortet werden. Der Gesamtscore wird wieder mittels Aufsummieren der einzelnen Item-Scores berechnet und liegt zwischen -30 und 30. Der Wert zu Woche 24 stellt somit durch seine Operationalisierung als Change Form eine patientenberichtete Veränderung des Scores zu Baseline dar. Bei mindestens zwei fehlenden

Antworten im Fragebogen wird der Gesamtwert auf „fehlend“ gesetzt, ansonsten wird der fehlende Wert durch den Mittelwert der nicht-fehlenden Antworten dieses Patienten zu diesem Zeitpunkt ersetzt.

Es werden Responderanalysen dargestellt, wobei ein Patient als Responder gilt, wenn sein Score nach 24 Wochen Behandlung >0 lag.

Die Nichtberücksichtigungsanteile liegen in Studie GS106 bei 29,7% für FTC/RPV/TDF vs. 33,3% für SBR, bestehend aus zwei NRTI in Kombination mit PI/r (circa-Angaben). Allerdings sind die Studienabbrecher detailliert beschrieben (siehe Tabelle 4-10), so dass eine Abschätzung des Einflusses möglich ist.

Für die Analyse wurden Observed Values zugrunde gelegt.

Die Patienten mussten zu Woche 24 die Change Form des Fragebogens HIVTSQ beantworten; das heißt, dass keine absoluten Werte zu Woche 24 vorliegen.

Die Patienten waren dazu angehalten, sich den Fragebogen für sich durchzulesen und die Antworten direkt selbst in den Fragebogen einzutragen.

Es gab es keine Verblindung. Das ITT-Prinzip konnte nicht eingehalten werden. Es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte. Das Verzerrungspotenzial wird für diese Studie als hoch eingestuft.

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 4-22: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (HIVTSQ Total Score) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zulassungspopulation, Woche 24, Safety Analysis Set)

Score Studie Behandlung	Baseline		Woche 24		MWD [95%-KI] p-Wert
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	
HIVTSQ Total Score					
GS106					
FTC/RPV/TDF	265	51 (8,5)	223	24 (8,4)	9,00 [6,33;11,67] ^a p<0,001 ^b Hedges' g: 0,90 [0,65, 1,14] ^a
SBR	125	51 (9,1)	106	15 (12,8)	
^a zusätzlich berechnet ^b ANCOVA mit Adjustierung für Total Score zu Baseline Quelle: [51] MWD=Adjustierte Mittelwertdifferenz, KI=Konfidenzintervall, MW=Mittelwertdifferenz, N=Anzahl Patienten in der Auswertung, SD=Standardabweichung, RPV=Rilpivirin, FTC=Emtricitabin, TDF=Tenofoviridisoproxilfumarat, SBR=Fortführung der bestehenden Therapie; HIVTSQ=HIV Treatment Satisfaction Questionnaire					

Zu Woche 24 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von FTC/RPV/TDF hinsichtlich der Veränderung des HIVTSQ Total Score (MWD [95%-KI]: 9,00 [6,33;11,67], p<0,001; Hedges' g [95%-KI]: 0,90 [0,65;1,14]). Unter Verwendung einer Irrelevanzschwelle von 0,20 ist dieser Unterschied auch deutlich klinisch relevant.

Tabelle 4-23: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (HIVTSQ Responderanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zulassungspopulation, Woche 24, Safety Analysis Set)

Score Studie	FTC/RPV/TDF		SBR		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	p-Wert ^a
HIVTSQ Responderanalyse^b						
GS106	223 ^c	216 (96,9)	106 ^c	78 (73,6)	11,08 [4,65;26,38]	<0,001
^a Cochrane Mantel Haenszel Test ^b Response=Score >0 ^c fehlend: FTC/RPV/TDF: 94, SBR: 53 Quelle: [51] KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RPV=Rilpivirin, FTC=Emtricitabin, TDF=Tenofoviridisoproxilfumarat, SBR=Fortführung der bestehenden Therapie; HIVTSQ=HIV Treatment Satisfaction Questionnaire						

Auch in der Responderanalyse des HIVTSQ zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von FTC/RPV/TDF (OR [95%-KI]: 11,08 [4,65;26,38], p<0,001). Ein Patient war ein Responder, sobald er einen Score >0 aufwies.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Da nur eine Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Qualitative Patienten-Beurteilung von HIV- und ART-assoziierten Symptomen, HIVSI) – RCT

Tabelle 4-24: Operationalisierung von gesundheitsbezogene Lebensqualität (HIVSI)

Studie	Operationalisierung
GS106	Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24 des HIVSI Es werden Responderanalysen zu Woche 24 dargestellt, wobei Patienten Responder waren, wenn sie kein Symptom aufweisen.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität (HIVSI) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GS106	niedrig	nein	nein	nein	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der HIVSI ist ein Fragebogen zur Bewertung einzelner HIV- oder ART-assoziiertes Symptome. Er besteht aus 20 Items, die jeweils das Vorliegen bestimmter Symptome sowie

die individuelle Wahrnehmung der Beeinträchtigung durch das jeweilige Symptom abfragen. Der HIVSI wurde durch die unabhängige ACTG als Standardinstrument klassifiziert. Die abgefragten physischen und psychischen Symptome beinhalten: Blähungen, Schmerz oder Luft im Bauch, Änderung in der Körpererscheinung, z. B. Fettpolster oder Gewichtszunahme, Husten oder Probleme beim Luftholen, Diarrhoe oder loser Stuhlgang, Schwierigkeit beim Einschlafen oder Durchschlafen, Fatigue oder Energieverlust, Schwindelgefühl oder Benommenheit, Nervöses oder ängstliches Gefühl, Gefühl der Traurigkeit, Niedergeschlagenheit oder Depression, Fieber, Schüttelfrost oder Schweißausbrüche, Haarausfall oder Änderungen im Aussehen der Haare, Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit oder Änderungen im Geschmack von Nahrung, Muskel- oder Gelenkschmerzen, Übelkeit oder Erbrechen, Schmerz, Taubheit oder Kribbeln in den Händen oder Füßen, Probleme beim Sex, z. B. Verlust des Interesses oder fehlende Befriedigung, Probleme mit Gewichtsverlust oder Wasting-Syndrom, Hautprobleme, z. B. Hautausschlag, Trockenheit oder Jucken und Gedächtnisprobleme. Die Antworten umfassten: (0) Ich habe das Symptom nicht; (1) Ich habe das Symptom und es stört mich nicht; (2) Ich habe das Symptom und es stört mich ein wenig; (3) Ich habe das Symptom und es stört mich; (4) Ich habe das Symptom und es stört mich sehr. Die Antworten wurden zudem in Kein Symptom (0) und Symptom (1-4) dichotomisiert.

Im Folgenden werden Responderanalysen präsentiert, wobei ein Patient tatsächlich nur dann als Responder eingestuft wurde, wenn er kein Symptom wahrnimmt – ein Patient, der ein nicht-beeinträchtigendes Symptom wahrnimmt, gilt als Non-Responder. Relevant ist hier die Anzahl der Responder zu Woche 24. Da das Odds Ratio hinsichtlich der Verwendung von Ereignissen oder Nicht-Ereignissen ein symmetrisches Maß ist, wird auf die zusätzliche Darstellung der Effektschätzer für Patienten mit Symptom verzichtet.

Für die qualitative Patientenbeurteilung der HIV- und ART-assoziierten Symptome anhand des HIVSI wurde zum einen eine Responder-Analyse zum Vergleich zwischen den Armen zu Woche 24 und zum anderen eine Analyse innerhalb jeden Behandlungsarms zu den sich signifikant verbessernden Symptomen im Vergleich zu Baseline durchgeführt. Beide Analysen sind hoch patientenrelevant.

Auf die Darstellung eines Total Score für den HIVSI wurde verzichtet, da die Gruppe der abgefragten Symptome sehr heterogen ist und diese einzeln beurteilt werden sollten; die Darstellung des Gesamtergebnisses gibt keinen Aufschluss über das Arzneimittelprofil.

Für die Analyse wurden Observed Values zugrunde gelegt.

Die Nichtberücksichtigungsanteile liegen in der Studie bei 10,4–11,7% (Item „Schwierigkeit beim Einschlafen oder Durchschlafen“: 23,7%) im FTC/RPV/TDF-Arm und 8,8–11,3% (Item „Schwierigkeit beim Einschlafen oder Durchschlafen“: 23,3%) im SBR-Arm.

Die Patienten waren dazu angehalten, sich den Fragebogen für sich durchzulesen und die Antworten direkt selbst in den Fragebogen einzutragen.

Es gab es keine Verblindung. Das ITT-Prinzip wurde nicht adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte. Das Verzerrungspotenzial wird somit als hoch eingestuft.

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 4-26: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (HIVSI, Anzahl Patienten ohne Symptom) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zulassungspopulation, Woche 24, Safety Analysis Set)

Item Studie	FTC/RPV/TDF		SBR		Behandlungseffekt	
	N	n ^a (%)	N	n ^a (%)	OR [95%-KI]	p-Wert ^b
Blähungen, Schmerz oder Luft im Bauch						
GS106	282	224 (79,4)	143	92 (64,3)	2,14 [1,37;3,35]	<0,001
Änderung in der Körpererscheinung, z. B. Fettpolster oder Gewichtszunahme						
GS106	284	204 (71,8)	144	100 (69,4)	1,12 [0,72;1,74]	0,607
Husten oder Probleme beim Luftholen						
GS106	280	226 (80,7)	144	109 (75,7)	1,34 [0,83;2,18]	0,229
Diarrhoe oder loser Stuhlgang						
GS106	284	229 (79,6)	145	73 (50,3)	4,11 [2,65;6,37]	<0,001
Schwierigkeit beim Einschlafen oder Durchschlafen						
GS106	242	181 (74,8)	122	84 (68,9)	1,34 [0,83;2,17]	0,229
Fatigue oder Energieverlust						
GS106	284	177 (62,3)	143	77 (53,8)	1,42 [0,94;2,13]	0,092
Schwindelgefühl oder Benommenheit						
GS106	283	223 (78,8)	141	105 (74,4)	1,27 [0,79;2,05]	0,315
Nervöses oder ängstliches Gefühl						
GS106	283	201 (71,0)	144	99 (68,8)	1,11 [0,72;1,72]	0,627
Gefühl der Traurigkeit, Niedergeschlagenheit oder Depression						
GS106	284	203 (71,4)	145	93 (64,1)	1,40 [0,92;2,15]	0,120
Fieber, Schüttelfrost oder Schweißausbrüche						
GS106	284	237 (83,5)	143	119 (83,2)	1,02 [0,59;1,74]	0,951
Haarausfall oder Änderungen im Aussehen der Haare						
GS106	284	242 (85,2)	144	119 (82,6)	1,21 [0,70;2,08]	0,489
Kopfschmerzen						
GS106	282	227 (80,5)	143	104 (72,7)	1,55 [0,97;2,48]	0,068
Appetitlosigkeit oder Änderungen im Geschmack von Nahrung						
GS106	281	245 (87,2)	143	119 (83,2)	1,37 [0,78;2,41]	0,267

Item Studie	FTC/RPV/TDF		SBR		Behandlungseffekt	
	N	n ^a (%)	N	n ^a (%)	OR [95%-KI]	p-Wert ^b
Muskel- oder Gelenkschmerzen						
GS106	281	203 (72,2)	144	97 (67,4)	1,26 [0,82;1,95]	0,296
Übelkeit oder Erbrechen						
GS106	284	259 (91,2)	143	126 (88,1)	1,40 [0,73;2,68]	0,312
Schmerz, Taubheit oder Kribbeln in den Händen oder Füßen						
GS106	284	209 (73,6)	143	102 (71,3)	1,12 [0,72;1,75]	0,620
Probleme beim Sex, z. B. Verlust des Interesses oder fehlende Befriedigung						
GS106	283	217 (76,7)	143	92 (64,3)	1,82 [1,17;2,83]	0,007
Probleme mit Gewichtsverlust oder Wasting-Syndrom						
GS106	284	246 (86,6)	143	118 (82,5)	1,37 [0,79;2,38]	0,259
Hautprobleme, z. B. Hautausschlag, Trockenheit oder Jucken						
GS106	283	212 (74,9)	144	100 (69,4)	1,31 [0,84;2,05]	0,229
Gedächtnisprobleme						
GS106	284	203 (71,5)	143	94 (65,7)	1,31 [0,85;2,01]	0,223
^a Responder=kein Symptom ^b Chi-Quadrat p-Wert Quelle: [52] KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RPV=Rilpivirin, FTC=Emtricitabin, TDF=Tenofovirdisoproxilfumarat, SBR=Fortführung der bestehenden Therapie						

Nach 24 Wochen Behandlung zeigten sich hinsichtlich der Symptome Blähungen, Schmerz oder Luft im Bauch (OR [95%-KI]: 2,14 [1,37;3,35], p<0,001), Diarrhoe oder loser Stuhlgang (OR [95%-KI]: 4,11 [2,65;6,37], p<0,001) und Probleme beim Sex, z. B. Verlust des Interesses oder fehlende Befriedigung (OR [95%-KI]: 1,82 [1,17;2,83], p=0,007) statistisch signifikante Unterschiede. Alle signifikanten Unterschiede sind zugunsten von FTC/RPV/TDF ausgeprägt.

Tabelle 4-27: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (HIVSI, Signifikante Verbesserung von Items) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zulassungspopulation, Woche 24, Safety Analysis Set)

Endpunkt Studie	FTC/RPV/TDF		SBR	
	Anzahl Items	Anzahl Items mit signifikanter Verbesserung nach 24 Wochen p-Wert ^a	Anzahl Items	Anzahl Items mit signifikanter Verbesserung nach 24 Wochen
Signifikante Verbesserung von Items				
GS106	20	13 ^b (65,0) p≤0,031	20	0
^a McNemars Test; dargestellt ist der höchste signifikante p-Wert der p-Werte zu den sich signifikant verbesserten Symptomen ^b Quelle: CSR Table 6.2 (S. 791). In Abschnitt 12.1.1.1. des CSR wird fälschlicherweise nur von 12 Items gesprochen, die sich signifikant verbesserten. In Table 6.2 wird jedoch ersichtlich dass sich insgesamt 13 Items des HIVSI signifikant verbesserten CSR=Clinical Study Report (Studienbericht), RPV=Rilpivirin, FTC=Emtricitabin, TDF=Tenofovirdisoproxilfumarat, SBR=Fortführung der bestehenden Therapie				

Für 13 der 20 Symptome zeigte sich unter FTC/RPV/TDF eine signifikante Reduktion der Scores und damit signifikante Verbesserung der Symptomatik im Vergleich zu Baseline.

In Abschnitt 12.1.1.1. des CSR wird fälschlicherweise nur von 12 Items gesprochen, die sich signifikant verbesserten. In Table 6.2 des CSR wird jedoch ersichtlich dass sich insgesamt 13 Items des HIVSI signifikant verbesserten.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Da nur eine Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.5 Unerwünschte Ereignisse – RCT

Tabelle 4-28: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung	
GS106	<u>Mortalität</u> Anteil verstorbener Patienten im Behandlungszeitraum bis Woche 24	
	<u>Gesamtrate unerwünschter Ereignisse</u> Anteil an Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis jeglicher Art bis Woche 24	
	<u>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</u> Anteil an Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis bis Woche 24	
	<u>Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4</u> Anteil an Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis Grad 3-4 bis Woche 24	
	<u>Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse</u> Anteil an Patienten, die die Behandlung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abgebrochen haben bis Woche 24	
	<u>Erkrankungen des Nervensystems (SOC)</u> Anteil an Patienten mit mindestens einer Erkrankung des Nervensystems gemäß SOC bis Woche 24. Zusätzlich werden die am häufigsten aufgetretenen PTs berichtet (Grenze: $\geq 10\%$)	
	<u>Psychiatrische Erkrankungen (SOC)</u> Anteil an Patienten mit mindestens einer psychiatrischen Erkrankung gemäß SOC bis Woche 24. Zusätzlich werden die am häufigsten aufgetretenen PTs berichtet (Grenze: $\geq 10\%$)	
	<u>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)</u> Anteil an Patienten mit mindestens einer Erkrankung der Haut und des Unterhautzellgewebes gemäß SOC bis Woche 24. Zusätzlich werden die am häufigsten aufgetretenen PTs berichtet (Grenze: $\geq 10\%$)	
	<p>Anmerkung: In der Studie GS106 wurde die GSI Grading Scale for Severity of Adverse Events and Laboratory Abnormalities (Appendix 4 des Studienberichts zur Studie GS106 [37]) anstelle der Division of Aids Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events, Version 1.0, December 2004; Clarification August 2009 [60] verwendet. Die Unterschiede zwischen der DAIDS-Skala und der GSI-Skala sind marginal und betreffen ausschließlich vereinzelte Laborparameter. Der Hintergrund für die Änderungen ist im Wesentlichen rein technischer Natur (Umrechnung von Einheiten, unterschiedliche Normbereiche der Test-Kits). Da es sich um eine Zulassungsstudie handelt, ist die Verwendung der Skala entsprechend mit den Zulassungsbehörden abgestimmt. Da Laborparameter im Dossier nicht berichtet und klinische Parameter identisch zur üblichen DAIDS-Skala erhoben wurden, hat die Verwendung der GSI-Skala keinerlei Einfluss auf die hier vorgelegten Ergebnisse.</p>	
	DAIDS=Division of Acquired Immunodeficiency Syndrome, GSI=Gilead Sciences, Inc.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GS106	niedrig	nein	ja	nein	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Mortalität wird hier im Rahmen der unerwünschten Ereignisse berichtet, da für diesen Endpunkt keine separate Analyse geplant war.

In Studie GS106 wird das Verzerrungspotenzial für unerwünschte Ereignisse als hoch bewertet.

In dieser Studie wurde FTC/RPV/TDF nach Umstellung von virologisch supprimierten Patienten unter zwei NRTI + PI/r mit der unveränderten Fortführung der bestehenden Therapie verglichen; die eingeschlossenen Patienten waren dabei bereits durchschnittlich seit mehr als drei Jahren vortherapiert, die meisten davon mit einer unveränderten Therapie.

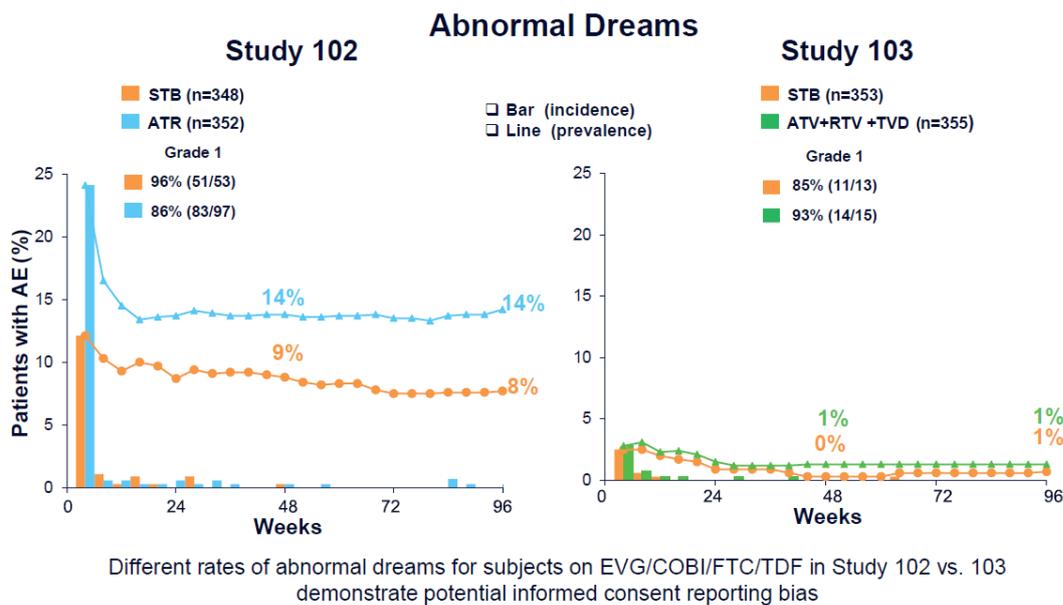
Die primäre Grundvoraussetzung für die Umstellung supprimierter Patienten ist die Sicherstellung der virologischen Suppression im Vergleich zur Fortführung der bestehenden Therapie (Stay on Baseline Regimen; SBR). Es sollte also in klinischen Studien nachgewiesen werden, dass bei einer Umstellung im Vergleich zur SBR kein virologisches Risiko besteht. Diese klinisch relevante Fragestellung kann mit dem gewählten Studiendesign valide beantwortet werden. Hinsichtlich der Nebenwirkungen hingegen trifft der Arzt seine Entscheidung für eine bestimmte Substanzkombination auf Basis der individuellen Patientensituation im Hinblick auf Vormedikation, Umstellungsindikation und dem antizipierten Nebenwirkungsprofil bei dem einzelnen Patienten. Das Auftreten von in der Regel milden und transienten Nebenwirkungen in der anfänglichen Gewöhnungsphase nach dem Start einer neuen Therapie ist dabei zu erwarten, unproblematisch und im Vergleich zu den langfristigen Vorteilen der neuen Therapie von minderer Bedeutung.

Vor diesem Hintergrund kann zwar die Frage der Sicherstellung der virologischen Suppression auf Basis des vorliegenden Studiendesigns valide beantwortet werden, es ergeben sich jedoch erhebliche methodische Probleme bei der Erfassung der unerwünschten Ereignisse, die bei der Beurteilung und Bewertung entsprechend heranzuziehen sind:

- 1. Selektions-Bias:** Die Patienten waren virologisch supprimiert und seit mehr als drei Jahren unter antiretroviraler Therapie, die meisten davon unter unveränderter Initialtherapie. Der häufigste Grund für die Studienteilnahme und damit den impliziten Wunsch die Therapie zu wechseln war in der vorliegenden Studie der Wunsch nach einer Therapievereinfachung (FTC/RPV/TDF vs. SBR: 284 [89,6%] vs. 136 [85,5%]) ohne vorliegende Adhärenzproblematik. Es muss also bei den hier eingeschlossenen Patienten nicht nur davon ausgegangen werden, dass die Therapie virologisch und immunologisch gut wirksam war, sondern auch, dass die Therapie grundsätzlich gut vertragen wurde - die Patienten mit relevanten Unverträglichkeiten sind zu diesem Zeitpunkt bereits lange umgestellt worden - und zudem keine Adhärenzproblematik vorlag. Da die Patienten im SBR-Arm ihre bisherige, gut verträgliche Therapie lediglich weiter einnehmen, sind in diesem Arm keine und auch keine neuen unerwünschten Ereignisse zu erwarten. Diese Annahme wird dadurch bestätigt, dass lediglich 27 (8,5%) bzw. 17 (10,7%) Patienten im FTC/RPV/TDF- bzw. SBR-Arm aktuelle unerwünschte Ereignisse als Studieneinschluss- und damit Wechselgrund angaben. Im Gegensatz dazu sind nach Umstellung auf FTC/RPV/FTC per se unerwünschte Ereignisse zu erwarten, da sich in der anfänglichen Gewöhnungsphase nach dem Start einer neuen Therapie regelhaft unerwünschte Ereignisse zeigen, die zumeist mild und transient sind - insofern ist hier das Ergebnis zuungunsten von FTC/RPV/TDF verzerrt. Dies wurde für andere Studien ähnlichen Designs bereits beschrieben - so wie für die SWIFT-Studie zur Umstellung von 3TC/ABC auf FTC/TDF (jeweils in Kombination mit PI/r): "This finding is not unexpected as previous studies demonstrate an increase in certain adverse events when stable subjects are switched to a new therapy." Da die Patienten virologisch supprimiert waren und nach Aussage der Patienten auch keine Adhärenzprobleme vorlagen, liegt hier nicht nur im Hinblick auf die unerwünschten Ereignisse, sondern auch im Hinblick auf die Adhärenz ein selektiertes Patientenklientel vor.
- 2. Reporting Bias:** Die Studie wurde in einem offenen Design durchgeführt: Es war den Patienten also bekannt, ob sie eine neue, ihnen unbekannte Therapie oder weiterhin die ursprüngliche, ihnen bekannte Therapie einnehmen. Da sich Patienten unter einer neuen Therapie naturgemäß deutlich intensiver und auch kritischer beobachten, ist hier ein erheblicher Reporting Bias hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse zuungunsten von FTC/RPV/TDF zu erwarten.
- 3. Information Bias:** Ebenfalls zu berücksichtigen ist ein Information Bias durch die ärztliche Patientenaufklärung bei einer klinischen Studie, wie sich an der Erfassung der abnormen Träume in den Studien GS-US-236-0102 (im Folgenden: GS102) im Vergleich zur Studie GS-US-236-0103 (im Folgenden GS103) deutlich belegen lässt: In der Studie GS102 wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von EVG/COBI/FTC/TDF bei nicht-vorbehandelten Patienten mit EFV/FTC/TDF verglichen; in der identisch designten Studie GS103 war der Komparator ein Regime aus ATV/r+FTC/TDF. Entsprechend umfasste die Patientenaufklärung der Studie GS102 das potentielle Auftreten zentralnervöser Nebenwirkungen, darunter abnorme Träume, da diese eine sehr häufige Nebenwirkung unter EFV darstellen. Die Patientenaufklärung in der Studie GS103 hingegen umfasste

keine zentralnervösen Nebenwirkungen, resp. abnorme Träume, da diese unter ATV/r+FTC/TDF keine Bedeutung haben.

Vergleicht man Inzidenz und Prävalenz des Auftretens abnormer Träume im EVG/COBI/FTC/TDF-Arm zeigen sich deutliche Unterschiede (siehe Abbildung 5): Während die Inzidenz abnormer Träume im EVG/COBI/FTC/TDF-Arm in der Studie GS102 zu Woche 96 bei 8% liegt, geben im EVG/COBI/FTC/TDF-Arm in der Studie GS103 lediglich 1% der Patienten das Vorliegen abnormer Träume an. Bei gleichem Studiendesign und gleichem Prüfreime ist der deutliche Unterschied hier klar auf die Patientenaufklärung zurückzuführen.



Quelle: Shalit et al., 2013 [5]

Abbildung 5: Inzidenz und Prävalenz des Auftretens abnormer Träume in den Studien GS102 (EVG/COBI/FTC/TDF vs. EFV/FTC/TD) und GS103 (EVG/COBI/FTC/TDF vs. ATV/r+FTC/TDF)

Die Patientenaufklärung zum Nutzen-Risiko-Verhältnis in der hier vorliegenden Studie GS106 spiegelt sich in den berichteten unerwünschten Ereignissen ebenfalls teils deutlich wieder, so dass auch hier von einem aufklärungsbedingten Reporting Bias auszugehen ist.

Dazu muss an dieser Stelle festgehalten werden, dass es für Umstellungsstudien im Grunde kein Design mit klinischer Relevanz gibt, auf dessen Datenbasis sich valide Rückschlüsse auf das Nebenwirkungsprofil ableiten lassen: Ein Studiendesign mit einer klaren Umstellungsindikation als Einschlusskriterium wäre nicht nur ethisch fragwürdig – es ist nicht zu vertreten, einen Patienten mit einer Umstellungsindikation auf dem Regime zu belassen –, sondern würde zu einem Bias in umgekehrter Richtung, d. h. zugunsten der Prüfmedikation, führen.

Insgesamt ist auf Basis dieser Ausführungen von einem hohen Verzerrungspotential für die unerwünschten Ereignisse in der Studie GS106 auszugehen.

Zudem wurden in der Studie GS106 auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität, operationalisiert als Therapiezufriedenheit und qualitative Patientenbeurteilung von HIV- und ART-assoziierten Symptomen, berücksichtigt. Diese erlaubt eine Bewertung der tatsächlichen Patientenrelevanz der berichteten unerwünschten Ereignisse.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials, der vorliegenden Patient-Reported Outcomes und zur Vermeidung der Doppelzählung (Bewertung und Berücksichtigung der einzelnen SOCs) wird die Erfassung der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse bei antiretroviral vorbehandelten Patienten aufgrund des Studiendesigns der Studie GS106 als nicht valide erachtet.

Somit wird die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse zwar der Vollständigkeit halber im Weiteren dargestellt, findet aber in der Nutzenableitung keine Berücksichtigung.

Unter unerwünschten Ereignissen wurden verschiedene sicherheitsbezogene Ereignisse betrachtet. Diese waren folgende:

- Anteil verstorbener Patienten (Mortalität)
- Anteil an Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis jeglicher Art (Gesamtrate unerwünschter Ereignisse)
- Anteil an Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse)
- Anteil an Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis Grad 3-4 (Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4)
- Anteil an Patienten, die die Behandlung aufgrund unerwünschter Ereignisse vorzeitig abbrechen (Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse)

Zusätzlich dazu wurden wichtige unerwünschte Ereignisse betrachtet. Dies sind unerwünschte Ereignisse, die besonders in Zusammenhang mit dem zu bewertenden Arzneimittel bzw. der Klasse der NNRTI auftraten. Auf die Betrachtung und Darstellung der für die Vergleichsgruppe relevanten unerwünschten Ereignisse wurde verzichtet, da aufgrund der langen Vorbehandlung davon auszugehen ist, dass nur die Patienten unter Therapie sind, die die entsprechenden Nebenwirkungen nicht (mehr) haben.

Da aufgrund der großen Bedeutung des Backbones FTC/TDF davon auszugehen ist, dass der größte Teil der Patienten bereits eine FTC/TDF-haltige Vortherapie einnahmen, wurden insgesamt folgende NNRTI-relevante, unerwünschte Ereignisse als wichtig erachtet:

- Erkrankungen des Nervensystems (SOC)
- Psychiatrische Erkrankungen (SOC)
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)

Darunter werden jeweils die am häufigsten auftretenden PT beobachtet. Dies sind die Erkrankungen, die bei mindestens 10% der Patienten in einem der Behandlungsarme auftraten.

Zur vollumfänglichen Darstellung der Studienergebnisse werden in Tabelle 4-30 alle klinischen SOCs auf Endpunktebene dargestellt, jedoch vor dem Hintergrund der entsprechenden Ausführungen nicht für die Nutzenableitung herangezogen.

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 4-30: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zulassungspopulation, Woche 24, Safety Analysis Set)

Endpunkt Studie	FTC/RPV/TDF		SBR		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	p-Wert ^a
Mortalität						
GS106	317	0	159	0	n.b.	n.b.
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse						
GS106	317	232 (73,2)	159	89 (56,0)	2,15 [1,44;3,20]	<0,001
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse						
GS106	317	13 (4,1)	159	8 (5,0)	0,81 [0,33;1,99]	0,641
Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4						
GS106	317	16 (5,0)	159	11 (6,9)	0,72 [0,32;1,58]	0,406
Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse						
GS106	317	7 (2,2)	159	0	n.b.	0,059
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)						
GS106	317	41 (12,9)	159	14 (8,8)	1,54 [0,81;2,92]	0,184
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)						
GS106	317	48 (15,1)	159	10 (6,3)	2,66 [1,31;5,41]	0,005
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)						
GS106	317	51 (16,1)	159	8 (5,0)	3,62 [1,67;7,83]	<0,001
Erkrankungen des Blutes und des lymphatischen Systems (SOC)						
GS106	317	5 (1,6)	159	0	5,61 [0,31;102,17] ^b	0,2438 ^b
Kardiale Erkrankungen (SOC)						
GS106	317	3 (0,9)	159	2 (1,3)	0,75 [0,12;4,53] ^b	0,7540 ^b
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC)						
GS106	317	6 (1,9)	159	5 (3,1)	0,59 [0,18;1,98] ^b	0,3962 ^b

Endpunkt Studie	FTC/RPV/TDF		SBR		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	p-Wert ^a
Endokrine Erkrankungen (SOC)						
GS106	317	0	159	1 (0,6)	0,17 [0,01;4,11] ^b	0,2730 ^b
Augenerkrankungen (SOC)						
GS106	317	5 (1,6)	159	2 (1,3)	1,26 [0,24;6,56] ^b	0,7852 ^b
Gastrointestinale Erkrankungen (SOC)						
GS106	317	72 (22,7)	159	26 (16,4)	1,50 [0,92;2,47] ^b	0,1070 ^b
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)						
GS106	317	44 (13,9)	159	15 (9,4)	1,55 [0,83;2,88] ^b	0,1675 ^b
Hepatobiliäre Erkrankungen (SOC)						
GS106	317	4 (1,3)	159	0	4,58 [0,25;85,58] ^b	0,3085 ^b
Erkrankungen des Immunsystems (SOC)						
GS106	317	2 (0,6)	159	1 (0,6)	1,00 [0,09;11,15] ^b	0,9979 ^b
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)						
GS106	317	104 (32,8)	159	48 (30,2)	1,13 [0,75;1,70] ^b	0,5633 ^b
Verletzungen, Vergiftungen und Verfahrenskomplikationen (SOC)						
GS106	317	22 (6,9)	159	10 (6,3)	1,11 [0,51;2,41] ^b	0,7892 ^b
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)						
GS106	317	21 (6,6)	159	6 (3,8)	1,81 [0,72;4,58] ^b	0,2106 ^b
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)						
GS106	317	40 (12,6)	159	19 (11,9)	1,06 [0,59;1,91] ^b	0,8346 ^b
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC)						
GS106	317	8 (2,5)	159	2 (1,3)	2,03 [0,43;9,68] ^b	0,3733 ^b
Nieren- und Harnwegserkrankungen (SOC)						
GS106	317	7 (2,2)	159	2 (1,3)	1,77 [0,36;8,63] ^b	0,4785 ^b
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brust (SOC)						
GS106	317	9 (2,8)	159	5 (3,1)	0,90 [0,30;2,73] ^b	0,8524 ^b
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)						
GS106	317	27 (8,5)	159	9 (5,7)	1,55 [0,71;3,38] ^b	0,2694 ^b
Chirurgische und medizinische Eingriffe (SOC)						
GS106	317	1 (0,3)	159	0	1,51 [0,06;37,32] ^b	0,8005 ^b
Gefäßerkrankungen (SOC)						
GS106	317	5 (1,6)	159	3 (1,9)	0,83 [0,20;3,53] ^b	0,8046 ^b
^a Cochrane Mantel Haenszel Test						
^b zusätzlich berechnet						
Quelle: [50, 53]						
KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, n.b.=nicht berechenbar, RPV=Rilpivirin, FTC=Emtricitabin, TDF=Tenofovirdisoproxilfumarat, SBR=Fortführung der						

Endpunkt Studie	FTC/RPV/TDF		SBR		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	p-Wert ^a
bestehenden Therapie, SOC=Systemorganklasse						

Zu Woche 24 zeigt sich hinsichtlich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (OR [95%-KI]: 2,15 [1,44;3,20], p<0,001), den psychiatrischen Erkrankungen (SOC) (OR [95%-KI]: 2,66 [1,31;5,41], p=0,005) sowie den Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) (OR [95%-KI]: 3,62 [1,67;7,83], p<0,001) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von FTC/RPV/TDF.

Der Unterschied hinsichtlich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse zeigt zwar statistische Signifikanz, allerdings kann hier aufgrund des Studiendesigns nicht von einem tatsächlich bestehenden Nachteil von FTC/RPV/TDF gegenüber SBR ausgegangen werden. Dieses Ergebnis wird in der Nutzenableitung nicht weiter berücksichtigt.

Weitere statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungen konnten nicht gefunden werden. Auch bei allen weiteren klinischen SOCs zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich patientenrelevanter Ereignisse.

Im Folgenden werden die in der Studie am häufigsten unter den relevanten SOCs aufgetretenen Ereignisse dargestellt.

Tabelle 4-31: Ergebnisse für häufigste unerwünschte Ereignisse ($\geq 10\%$ in einem Behandlungsarm) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zulassungspopulation, Studie GS106, Safety Analysis Set)

Endpunkt Studie GS106	FTC/RPV/TDF		SBR		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI]	p-Wert
Woche 24						
<i>Erkrankungen des Nervensystems (SOC)</i>						
nicht zutreffend						
<i>Psychiatrische Erkrankungen (SOC)</i>						
nicht zutreffend						
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)</i>						
nicht zutreffend						
N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, KI=Konfidenzintervall, RPV=Rilpivirin, FTC=Emtricitabin, TDF=Tenofovirdisoproxilfumarat, SBR=Fortführung der bestehenden Therapie, SOC=Systemorganklasse						

In Studie GS106 traten unter den SOC Erkrankungen des Nervensystems, psychiatrischen Erkrankungen und Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes keine PTs bei mehr als 10% der Patienten in einem Arm auf.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Da nur eine Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

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.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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.

A priori waren in Studie GS106 keine Subgruppenanalysen geplant. Es werden allerdings, gemäß Vorgabe des G-BA, Subgruppenanalysen stratifiziert nach Alter und Geschlecht präsentiert [54, 55].

Die Begründung der Relevanz und der Cut-Offs der Subgruppenanalysen wird im Folgenden dargestellt:

Alter: Für die Subgruppenanalysen nach Alter wird ein Cut-Off von <55 bzw. ≥55 Jahre verwendet. Ein höheres Lebensalter ist mit einer erhöhten Progressionsrate assoziiert, da sich mit dem Alter das Risiko für rasche CD4-Zellverluste bei erhöhter Virusreplikation erhöht. Aufgrund dessen wurde Alter in verschiedenen Leitlinien [61-63] als einer der Risikofaktoren eingestuft, aufgrund derer eine Therapie früher als eigentlich empfohlen begonnen werden sollte; der Cut-Off lag dabei zwischen 50 und 60 Jahren. Wenn sich auch in den heutigen Leitlinien primär aufgrund der generellen Empfehlung zum früheren Therapiebeginn, bzw.

der Empfehlung der generellen Behandlung von HIV-Infizierten hinsichtlich des Alters zumeist keine spezifischen Empfehlungen mehr finden, ändert das nichts an der grundsätzlichen Sinnhaftigkeit des gewählten Evidenzbasierten Cut-Offs, der vor diesem Hintergrund herangezogen wurde.

Krankheitsschwere: Es sollten, soweit sinnvoll, die Faktoren ‚Geschlecht‘, ‚Alter‘ und ‚Krankheitsschwere bzw. -stadium‘ bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden. Wie bereits durch den G-BA und das IQWiG festgestellt, stellen die beiden Surrogat-Parameter CD4-Zellzahl und Viruslast im vorliegenden Anwendungsgebiet das Maß für die Krankheitsschwere dar: „Der Einsatz von Surrogat-Parametern, die eine zeitnahe Bewertung des Krankheitsverlaufes ermöglichen, ist daher unumgänglich. Als Surrogatparameter zur Therapie HIV-Infizierter bewährt und etabliert sind die HI-Viruslast als Maß der Virusreplikation und die CD4-Zellzahl als Maß der ("quantitativen") Funktion des Immunsystems [...] [14].“

Die CD4-Zellzahl ist ein Surrogat für den immunologischen Status, das zuverlässig die Abschätzung des individuellen Risikos, an Aids zu erkranken, erlaubt und damit den primären Marker für den Beginn einer antiretroviralen Therapie darstellt [29]: Grundsätzlich soll unabhängig von Symptomatik und/oder zusätzlich vorliegender Risikofaktoren spätestens bei einer CD4-Zellzahl von 350 CD4-Zellen/ μ L mit einer antiretroviralen Therapie begonnen werden. Oberhalb von 350 CD4-Zellen/ μ L sollte eine Therapie nur bei Vorliegen definierter Zusatzkriterien, d. h. zusätzlicher Risikofaktoren, initiiert werden; liegen die entsprechenden Zusatzkriterien nicht vor, schwächt sich die Therapieempfehlung auf ein „kann erfolgen“ ab. Zum Therapiebeginn bei einer CD4-Zellzahl von >500 Zellen/ μ L konstatiert die Deutsch-Österreichische Leitlinie folgendes: „Die Analyse einer großen US-amerikanischen Kohorte (NA-ACCORD) ergab eine geringere Mortalität bei Therapiebeginn oberhalb von 500 CD4+-Zellen. Dieser Analyse widersprechen jedoch Ergebnisse der ART-CC Kohorten-Kollaboration. Eine eindeutige Therapieindikation lässt sich in diesem Bereich der CD4+-Zellzahl derzeit nicht konstatieren; eine Therapie ist jedoch bei zusätzlichen Risiken vertretbar und kann daher erfolgen [29].“

Die Ausgangsviruslast, d. h. die Anzahl Virus-Kopien/mL zu Baseline stellt ebenfalls ein Maß für die Krankheitsschwere dar – aus diesem Grund werden Studien zu antiretroviralen Arzneimitteln bei nicht-vorbehandelten Patienten in der Regel nach Ausgangsviruslast stratifiziert.

In der vorliegenden Studie waren ausschließlich virologisch supprimierte Patienten und damit Patienten unter einer erfolgreichen antiretroviralen Therapie eingeschlossen. Entsprechend lag die Viruslast bei Studienbeginn bei allen Patienten unter der Nachweisgrenze von 50 Kopien/mL; die CD4-Zellzahl lag im Mittel oberhalb von 550 Zellen/ μ L [64] und damit deutlich oberhalb der in den Leitlinien festgelegten Grenzen zur Therapiebedürftigkeit. Da die Patienten in dieser Studie alle erfolgreich behandelt und virologisch und immunologisch gleichermaßen „gesund“ waren, kann eine sinnvolle Einteilung nach Krankheitsschwere somit in diesem Fall nicht vorgenommen, und entsprechend können im vorliegenden Fall Subgruppen zur Krankheitsschwere nicht dargestellt werden.

Einnahme von TDF in der Vortherapie: Die Stratifizierung nach TDF erfolgte aufgrund des distinkten renalen Profils von TDF und somit werden diese Subgruppenanalysen im Folgenden präsentiert.

Einnahme von LPV/r in der Vortherapie: Die Subgruppenanalysen, stratifiziert nach vorheriger LPV/r-Einnahme, wurden vor folgendem Hintergrund aufgrund der prädefinierten Strata ausschließlich der Vollständigkeit halber durchgeführt und werden hier aus rein formalen Gründen präsentiert. Die Stratifizierung nach LPV/r basiert auf dem Lipidprofil der Substanzen: LPV/r weist im Vergleich zu den anderen in der Studie häufig eingesetzten PI/r (DRV und ATV) ein eher ungünstigeres Lipidprofil auf [42-45]. Da Lipide ein nicht-validiertes Surrogat darstellen und im vorliegenden Dossier entsprechend nicht berichtet und in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden, sind die aufgrund dieses Parameters gewählten Subgruppen hier ebenfalls als nicht relevant zu erachten.

Für den HIVSI werden Subgruppenanalysen lediglich für die Items durchgeführt, für die ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht.

Generell wurden Subgruppenanalysen basierend auf IPD durchgeführt. P-Werte wurden mittels stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel Test oder Chi-Quadrat Test berechnet. Eine zusätzliche Berechnung von Effektschätzern basierend auf aggregierten Daten wurde vorgenommen, wenn in der Subgruppenanalyse mit IPD keine Schätzer berechnet werden konnten, der Interaktionstest jedoch signifikant war, oder keine Analyse basierend auf IPD verfügbar war.

Hinweise oder Belege werden unter Berücksichtigung des p-Wertes abgeleitet.

Bedeutsame Heterogenität zwischen den Subgruppen wird ab einem p-Wert von $<0,20$ angenommen. Dabei besteht bei einem p-Wert von $\geq 0,05$ und $<0,20$ ein Hinweis auf Effektmodifikation und ab $p < 0,05$ wird ein Beleg auf Effektmodifikation abgeleitet.

Generell gilt zu beachten, dass die Wahrscheinlichkeit, mindestens einen signifikanten Interaktionstest zu erhalten, obwohl tatsächlich keine Interaktion besteht, nicht gering ist. Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 0,05$, sind bei 44 durchgeführten Subgruppenanalysen ca. 2 fälschlicherweise als signifikant eingestufte Interaktionen zu erwarten.

Tabelle 4-32: Übersicht über alle durchgeführten Interaktionstests

Endpunkt	p-Wert aus Interaktionstest			
	Alter	Geschlecht	LPV/r in der Vortherapie	TDF in der Vortherapie
Woche 24				
Virologisches Ansprechen (Snapshot)	0,095	0,269	0,961	0,834
Virologisches Versagen (Snapshot)	0,287	0,148	0,159	0,430
HIVTSQ (Responderanalyse)	0,342	0,961	0,513	0,331
HIVTSQ (kontinuierlich) ^a	0,45	0,64	0,03	0,27

Endpunkt		p-Wert aus Interaktionstest			
Woche 24		Alter	Geschlecht	LPV/r in der Vortherapie	TDF in der Vortherapie
HIVSI	Item: Blähungen, Schmerz oder Luft im Bauch	0,704	0,960	0,064	0,444
	Item: Diarrhoe oder loser Stuhlgang	0,868	0,741	0,056	0,264
	Item: Probleme beim Sex, z. B. Verlust des Interesses oder fehlende Befriedigung	0,909	0,087	0,917	0,977
Gesamt UE		0,256	0,230	0,158	0,266
Gesamt SUE		0,274	0,877	0,352	0,865
UE Grad 3-4		0,999	0,502	0,370	0,687
Abbrüche aufgrund UE		n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)		0,981	0,093	0,133	0,476
Psychiatrische Ereignisse (SOC)		0,636	0,448	0,279	0,869
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)		0,169	0,891	0,898	0,588
^a zusätzliche Berechnung der p-Werte n.b.=nicht berechenbar, SOC=System Organ Class, SUE=Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE=Unerwünschtes Ereignis, HIVTSQ=HIV Treatment Satisfaction Questionnaire, HIVSI=HIV Symptom Index					

Zusammenfassung der Subgruppenanalysen

Virologisches Ansprechen (Snapshot)

Es konnte kein Hinweis oder Beleg auf Effektmodifikation durch Geschlecht ($p=0,269$), LPV/r in der Vortherapie ($p=0,961$) oder TDF in der Vortherapie ($p=0,834$) gefunden werden.

Es besteht jedoch ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Alter ($p=0,095$). In der Gruppe der Patienten <55 Jahre beträgt das OR [95%-KI] 2,05 [0,98;4,28] mit $p=0,051$ und in der Gruppe der älteren Patienten ≥ 55 Jahre beträgt es 0,31 [0,03;3,03] mit $p=0,298$. Da somit in keiner Gruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Virologisches Versagen (Snapshot)

Es konnte kein Hinweis oder Beleg auf Effektmodifikation durch Alter ($p=0,287$) oder TDF in der Vortherapie ($p=0,430$) gefunden werden.

Für virologisches Versagen (Snapshot) besteht ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch Geschlecht ($p=0,148$). Demnach besteht der statistisch signifikante Unterschied nur in den Subgruppe der männlichen Patienten (OR [95%-KI]: 0,13 [0,03;0,60], $p=0,002$). Da jedoch auch bereits vom G-BA festgestellt wurde, dass ein geschlechtsspezifischer Unterschied hinsichtlich der Wirksamkeit einer antiretroviralen Therapie virusbiologisch nicht plausibel ist [2], wird diese Effektmodifikation als nicht fazitrelevant erachtet.

Des Weiteren wurde hinsichtlich virologischen Versagens (Snapshot) ein Hinweis auf Effektmodifikation ($p=0,159$) durch LPV/r-Einnahme zu Screening gefunden. Demnach besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen wenn die Patienten eine LPV/r-haltige Vortherapie hatten (zusätzlich berechnet: Peto Odds Ratio (POR) [95%-KI]: 0,07 [0,01;0,51], $p=0,009$). In der Gruppe der Patienten, mit einer Vortherapie, die kein LPV/r enthielt, besteht dieser Unterschied nicht (OR [95%-KI]: 0,34 [0,07;1,53], $p=0,140$). Diese Effektmodifikation ist nicht fazitrelevant (Begründung siehe oben).

HIVTSQ

Responderanalyse

Es konnten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter ($p=0,342$), Geschlecht ($p=0,961$), LPV/r in der Vortherapie ($p=0,513$) oder TDF in der Vortherapie ($p=0,331$) gefunden werden.

Kontinuierlich

Es konnten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter ($p=0,45$), Geschlecht ($p=0,64$) oder TDF in der Vortherapie ($p=0,27$) gefunden werden.

Hinsichtlich der stetigen Erfassung des HIVTSQ gibt es einen Beleg für eine Effektmodifikation ($p=0,03$) durch LPV/r in der Vortherapie. In der Gruppe der Patienten, die eine LPV/r-haltige Vortherapie einnahmen, liegt die MWD [95%-KI] bei 13,00 [8,78;17,22] mit $p<0,00001$ (Hedges' g : 1,37 [0,93;1,82]). In der Subgruppe der Patienten ohne LPV/r in der Vortherapie liegt die MWD bei 7,00 [3,59;10,41] mit $p<0,0001$ (Hedges' g : 0,68 [0,39;0,97]). Hier liegt somit eine quantitative Interaktion vor. Diese Effektmodifikation ist nicht fazitrelevant (Begründung siehe oben).

HIVSI

Item: Blähungen, Schmerz oder Luft im Bauch

Es konnten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter ($p=0,704$), Geschlecht ($p=0,960$) oder TDF in der Vortherapie ($p=0,444$) gefunden werden.

Es besteht jedoch ein Hinweis auf Effektmodifikation durch LPV/r in der Vortherapie ($p=0,064$). In der Gruppe mit LPV/r in der Vortherapie beträgt das OR [95%-KI] 3,95 [1,77;8,84] mit $p<0,001$ und in der Population der Patienten die kein LPV/r in der Vortherapie

einnahmen ergibt es sich zu 1,58 [0,90;2,75] mit $p=0,107$. Diese Effektmodifikation ist nicht fazitrelevant (Begründung siehe oben).

Item: Diarrhoe oder loser Stuhlgang

Es konnten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter ($p=0,868$), Geschlecht ($p=0,741$) oder TDF in der Vortherapie ($p=0,264$) gefunden werden.

Es besteht jedoch ein Hinweis auf Effektmodifikation durch LPV/r in der Vortherapie ($p=0,056$). In der Gruppe mit LPV/r in der Vortherapie beträgt das OR [95%-KI] 7,52 [3,40;16,64] mit $p<0,001$ und in der Population der Patienten die kein LPV/r in der Vortherapie einnahmen ergibt es sich zu 2,96 [1,73;5,08] mit $p<0,001$. Dies ist somit eine quantitative Interaktion. Diese Effektmodifikation ist nicht fazitrelevant (Begründung siehe oben).

Item: Probleme beim Sex, z. B. Verlust des Interesses oder fehlende Befriedigung

Es konnte kein Hinweis oder Beleg auf Effektmodifikation durch Alter ($p=0,909$) oder TDF in der Vortherapie ($p=0,977$) gefunden werden.

Es besteht jedoch ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Geschlecht ($p=0,087$). In der Gruppe der männlichen Patienten beträgt das OR [95%-KI] 1,59 [0,99;2,54] mit $p=0,053$ und bei den weiblichen Patienten ergibt es sich zu 5,22 [1,42;19,23] mit $p=0,009$. Somit besteht in der Gruppe der Frauen ein statistisch signifikanter Vorteil durch FTC/RPV/TDF. Auch in der Gruppe der Männer besteht ein numerischer Vorteil durch FTC/RPV/TDF, allerdings ist dieser nicht statistisch signifikant.

Mortalität

Da kein Patient in der Studie verstarb, sind Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt hinfällig.

Gesamt unerwünschte Ereignisse

Es konnten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter ($p=0,256$), Geschlecht ($p=0,951$) oder TDF in der Vortherapie ($p=0,266$) gefunden werden.

Es besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch LPV/r in der Vortherapie ($p=0,158$). In der Subgruppe der Patienten, die eine LPV/r-haltige Vortherapie eingenommen haben, liegt das OR [95%-KI] bei 3,22 [1,60;6,45] mit $p<0,001$ und in der Subgruppe der Patienten, die keine LPV/r-haltige Vortherapie eingenommen haben, liegt es bei 1,74 [1,06;2,85] mit $p=0,027$. Dies ist somit eine quantitative Interaktion. Diese Effektmodifikation ist nicht fazitrelevant (Begründung siehe oben).

Gesamt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Es konnten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter ($p=0,274$), Geschlecht ($p=0,877$), LPV/r in der Vortherapie ($p=0,352$) oder TDF in der Vortherapie ($p=0,865$) gefunden werden.

Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4

Es konnten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter ($p=0,999$), Geschlecht ($p=0,502$), LPV/r in der Vortherapie ($p=0,370$) oder TDF in der Vortherapie ($p=0,687$) gefunden werden.

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Es konnten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter ($p=n.b.$), Geschlecht ($p=n.b.$), LPV/r in der Vortherapie ($p=n.b.$) oder TDF in der Vortherapie ($n.b.$) gefunden werden.

Erkrankungen des Nervensystems (SOC)

Es konnte kein Hinweis oder Beleg auf Effektmodifikation durch Alter ($p=0,981$) oder TDF in der Vortherapie ($p=0,476$) gefunden werden.

Es konnte ein Hinweis auf Effektmodifikation ($p=0,093$) durch Geschlecht sowie ein Hinweis auf Effektmodifikation durch LPV/r in der Vortherapie ($p=0,133$) gefunden werden. Es besteht weder in der Subgruppe der männlichen Patienten (OR [95%-KI]: 1,11 [0,55;2,22], $p=0,776$) noch bei den weiblichen Patienten (OR [95%-KI]: 6,53 [0,78;54,74], $p=0,055$) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Auch kann weder in der Subgruppe der Patienten, die eine LPV/r-haltige Vortherapie eingenommen haben (OR [95%-KI]: 3,95 [0,85;18,34], $p=0,062$), noch in der Subgruppe der Patienten, die kein LPV/r in der Vortherapie hatten (OR [95%-KI]: 1,13 [0,55;2,31], $p=0,746$), ein statistisch signifikanter Unterschied gefunden werden. Diese Effektmodifikationen werden demnach als nicht fazitrelevant eingestuft (Begründung für LPV/r in der Vortherapie siehe auch oben).

Psychiatrische Ereignisse (SOC)

Es konnten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation durch Alter ($p=0,636$), Geschlecht ($p=0,448$), LPV/r in der Vortherapie ($p=0,279$) oder TDF in der Vortherapie ($p=0,869$) gefunden werden.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)

Es konnte kein Hinweis oder Beleg auf Effektmodifikation durch Geschlecht ($p=0,891$), LPV/r in der Vortherapie ($p=0,898$) oder TDF in der Vortherapie ($p=0,588$) gefunden werden.

Es besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation ($p=0,169$) durch Alter. In der Gruppe der <55-jährigen Patienten beträgt das OR [95%-KI] 4,43 [1,85;10,61] mit $p<0,001$ und in der Gruppe der ≥ 55 -jährigen Patienten ergibt es sich zu 1,09 [0,16;7,31] mit $p=0,929$. Der statistisch signifikante Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von FTC/RPV/TDF beschränkt sich somit auf die Patienten <55 Jahre.

Subgruppenresultate

Tabelle 4-33: Subgruppenanalysen, stratifiziert nach Alter, für Studie GS106 (Woche 24)

Subgruppe Studie	FTC/RPV/TDF		SBR		OR [95%-KI] p-Wert ^a
	N	n (%)	N	n (%)	
Virologisches Ansprechen (Snapshot)					
<55 Jahre	292	276 (94,5)	141	126 (89,4)	2,05 [0,98;4,28] p=0,051
≥55 Jahre	25	21 (84,0)	18	17 (94,4)	0,31 [0,03;3,03] p=0,298
p-Wert Interaktionstest^b:					0,095
Virologisches Versagen (Snapshot)					
<55 Jahre	292	2 (0,7)	141	7 (5,0)	0,13 [0,03;0,64] p=0,003
≥55 Jahre	25	1 (4,0)	18	1 (5,6)	0,71 [0,04;12,13] p=0,813
p-Wert Interaktionstest^b:					0,287
HIVTSQ (Responderanalyse)					
<55 Jahre ^c	202	196 (97,0)	93	67 (72,0)	12,68 [5,00;32,13] p<0,001
≥55 Jahre ^d	21	20 (95,2)	13	11 (84,6)	3,64 [0,30;44,78] p=0,296
p-Wert Interaktionstest^b:					0,342
HIVTSQ (Kontinuierlich)					
<55 Jahre ^c	202	24 (8,4) ^e	93	15 (13,0) ^e	9,00 [6,12;11,88] ^e p<0,00001 Hedges' g: 0,89 [0,64;1,15] ^e
≥55 Jahre ^d	21	21 (8,3) ^e	13	15 (11,5) ^e	6,00 [-1,19;13,19] ^e
p-Wert Interaktionstest^f:					0,45
HIVSI (Item: Blähungen, Schmerz oder Luft im Bauch)					
<55 Jahre ^g	265	211 (79,6)	125	80 (64,0)	2,20 [1,37;3,52] p<0,001 ⁱ
≥55 Jahre ^h	17	13 (76,5)	18	12 (66,7)	1,63 [0,37;7,20] p=0,521 ⁱ
p-Wert Interaktionstest^b:					0,704
HIVSI (Item: Diarrhoe oder loser Stuhlgang)					
<55 Jahre ^j	267	215 (80,5)	127	64 (50,4)	4,07 [2,57;6,46] p<0,001 ⁱ
≥55 Jahre ^h	17	14 (82,4)	18	9 (50,0)	4,67 [0,99;22,03] p=0,044 ⁱ
p-Wert Interaktionstest^b:					0,868
HIVSI (Item: Probleme beim Sex, z. B. Verlust des Interesses oder fehlende Befriedigung)					

Subgruppe Studie	FTC/RPV/TDF		SBR		OR [95%-KI] p-Wert ^a
	N	n (%)	N	n (%)	
<55 Jahre ^k	266	205 (77,1)	125	82 (65,6)	1,76 [1,10;2,81] p=0,017 ⁱ
≥55 Jahre ^h	17	12 (70,6)	18	10 (55,6)	1,92 [0,47;7,77] p=0,358 ⁱ
p-Wert Interaktionstest^b:					0,909
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse					
<55 Jahre	292	215 (73,6)	141	77 (54,6)	2,32 [1,52;3,54] p<0,001
≥55 Jahre	25	17 (68,0)	18	12 (66,7)	1,06 [0,29;3,86] p=0,928
p-Wert Interaktionstest^b:					0,256
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse					
<55 Jahre	292	13 (4,5)	141	7 (5,0)	0,89 [0,35;2,29] p=0,812
≥55 Jahre	25	0	18	1 (5,6)	n.b. p=0,239
p-Wert Interaktionstest^b:					0,274
Grad 3-4 unerwünschte Ereignisse					
<55 Jahre	292	15 (5,1)	141	10 (7,1)	0,71 [0,31;1,62] p=0,414
≥55 Jahre	25	1 (4,0)	18	1 (5,6)	0,71 [0,04;12,13] p=0,813
p-Wert Interaktionstest^b:					0,999
Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse					
<55 Jahre	292	6 (2,1)	141	0	n.b. p=0,087
≥55 Jahre	25	1 (4,0)	18	0	n.b. p=0,396
p-Wert Interaktionstest^b:					n.b.
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)					
<55 Jahre	292	37 (12,7)	141	12 (8,5)	1,56 [0,79;3,09] p=0,201
≥55 Jahre	25	4 (16,0)	18	2 (11,1)	1,52 [0,25;9,38] p=0,652
p-Wert Interaktionstest^b:					0,981
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)					
<55 Jahre	292	46 (15,8)	141	9 (6,4)	2,74 [1,30;5,78] p=0,006
≥55 Jahre	25	2 (8,0)	18	1 (5,6)	1,48 [0,12;17,67] p=0,759

Subgruppe Studie	FTC/RPV/TDF		SBR		OR [95%-KI] p-Wert ^a
	N	n (%)	N	n (%)	
p-Wert Interaktionstest^b:					0,636
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)					
<55 Jahre	292	48 (16,4)	141	6 (4,3)	4,43 [1,85;10,61] p<0,001
≥55 Jahre	25	3 (12,0)	18	2 (11,1)	1,09 [0,16;7,31] p=0,929
p-Wert Interaktionstest^b:					0,169
^a Cochran Mantel-Haenszel Test ^b Breslow-Day Test ^c fehlende Angaben: FTC/RPV/TDF: 90, SBR: 48 ^d fehlende Angaben: FTC/RPV/TDF: 4, SBR: 5 ^e MWD (SD) bzw. MWD [95%-KI] (zusätzlich berechnet) ^f zusätzlich berechnet ^g fehlende Angaben: FTC/RPV/TDF: 27, SBR: 16 ^h fehlende Angaben: FTC/RPV/TDF: 8 ⁱ Chi-Quadrat p-Wert ^j fehlende Angaben: FTC/RPV/TDF: 25, SBR: 14 ^k fehlende Angaben: FTC/RPV/TDF: 26, SBR: 16 Quelle: [54] (Bei den Endpunkten virologisches Ansprechen und Versagen: Im Quelldokument ist die Analyse-Set Bezeichnung in der Fußnote gültig und nicht die Bezeichnung im Tabellentitel) Werte für kontinuierliche Variablen wurden zusätzlich berechnet KI=Konfidenzintervall, MWD=Mittelwertdifferenz, N=Anzahl der Patienten in der Auswertung, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, n.b.=nicht berechenbar, OR=Odds Ratio, SD=Standardabweichung, RPV=Rilpivirin, FTC=Emtricitabin, TDF=Tenofoviridisoproxilfumarat, SBR=Fortführung der bestehenden Therapie, SOC=Systemorganklasse, HIVTSQ=HIV Treatment Satisfaction Questionnaire, HIVSI=HIV Symptom Index					

Tabelle 4-34: Subgruppenanalysen, stratifiziert nach Geschlecht, für Studie GS106 (Woche 24)

Subgruppe Studie	FTC/RPV/TDF		SBR		OR [95%-KI] p-Wert ^a
	N	n (%)	N	n (%)	
Virologisches Ansprechen (Snapshot)					
Männlich	273	258 (94,5)	144	129 (89,6)	2,00 [0,95;4,22] p=0,065
Weiblich	44	39 (88,6)	15	14 (93,3)	0,56 [0,06;5,19] p=0,606
p-Wert Interaktionstest^b:					0,269
Virologisches Versagen (Snapshot)					
Männlich	273	2 (0,7)	144	8 (5,6)	0,13 [0,03;0,60] p=0,002
Weiblich	44	1 (2,3)	15	0	n.b. POR ^c : 3,82 [0,04;344,50], p=0,559
p-Wert Interaktionstest^b:					0,148
HIVTSQ (Responderanalyse)					

Subgruppe Studie	FTC/RPV/TDF		SBR		OR [95%-KI] p-Wert ^a
	N	n (%)	N	n (%)	
Männlich ^d	194	188 (96,9)	95	70 (73,7)	11,19 [4,41;28,43] p<0,001 10,50 [0,96;115,25] p=0,027
Weiblich ^e	29	28 (96,6)	11	8 (72,7)	
p-Wert Interaktionstest^b:					0,961
HIVTSQ (Kontinuierlich)					
Männlich ^d	194	24 (8,6) ^f	95	15 (12,9) ^f	9,00 [6,14;11,86] ^f Hedges' g: 0,88 [0,62;1,14] p<0,00001 7,00 [-0,95;14,95] ^f p=0,08
Weiblich ^e	29	24 (7,2) ^f	11	17 (12,7) ^f	
p-Wert Interaktionstest^c:					0,64
HIVSI (Item: Blähungen, Schmerz oder Luft im Bauch)					
Männlich ^g	243	194 (79,8)	128	83 (64,8)	2,15 [1,33;3,47] p=0,002 ⁱ 2,22 [0,62;7,94] p=0,214 ⁱ
Weiblich ^h	39	30 (76,9)	15	9 (60,0)	
p-Wert Interaktionstest^b:					0,960
HIVSI (Item: Diarrhoe oder loser Stuhlgang)					
Männlich ⁱ	245	194 (79,1)	130	62 (47,7)	4,17 [2,63;6,62] p<0,001 ⁱ 3,18 [0,68;14,88] p=0,128 ⁱ
Weiblich ^h	39	35 (89,7)	15	11 (73,3)	
p-Wert Interaktionstest^b:					0,741
HIVSI (Item: Probleme beim Sex, z. B. Verlust des Interesses oder fehlende Befriedigung)					
Männlich ^k	244	185 (75,8)	128	85 (66,4)	1,59 [0,99;2,54] p=0,053 ⁱ 5,22 [1,42;19,23] p=0,009 ⁱ
Weiblich ^h	39	32 (82,1)	15	7 (46,7)	
p-Wert Interaktionstest^b:					0,087
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse					
Männlich	273	201 (73,6)	144	81 (56,3)	2,17 [1,42;3,32] p<0,001 2,09 [0,63;6,95] p=0,230
Weiblich	44	31 (70,5)	15	8 (53,3)	
p-Wert Interaktionstest^b:					0,951
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse					
Männlich	273	11 (4,0)	144	7 (4,9)	0,82 [0,31;2,17] p=0,691 0,67 [0,06;7,93]
Weiblich	44	2 (4,5)	15	1 (6,7)	

Subgruppe Studie	FTC/RPV/TDF		SBR		OR [95%-KI] p-Wert ^a
	N	n (%)	N	n (%)	
					p=0,749
p-Wert Interaktionstest^b:					0,877
Grad 3-4 unerwünschte Ereignisse					
Männlich	273	12 (4,4)	144	10 (6,9)	0,62 [0,26;1,46] p=0,269
Weiblich	44	4 (9,1)	15	1 (6,7)	1,40 [0,14;13,61] p=0,773
p-Wert Interaktionstest^b:					0,502
Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse					
Männlich	273	5 (1,8)	144	0	n.b. n.b. p=0,103
Weiblich	44	2 (4,5)	15	0	n.b. n.b. p=0,405
p-Wert Interaktionstest^b:					n.b.
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)					
Männlich	273	27 (9,9)	144	13 (9,0)	1,11 [0,55;2,22] p=0,776
Weiblich	44	14 (31,8)	15	1 (6,7)	6,53 [0,78;54,74] p=0,055
p-Wert Interaktionstest^b:					0,093
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)					
Männlich	273	44 (16,1)	144	10 (6,9)	2,57 [1,25;5,28] p=0,008
Weiblich	44	4 (9,1)	15	0	n.b. p=0,230
p-Wert Interaktionstest^b:					0,448
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)					
Männlich	273	43 (15,8)	144	7 (4,9)	3,66 [1,60;8,36] p=0,001
Weiblich	44	8 (18,2)	15	1 (6,7)	3,11 [0,36;27,21] p=0,288
p-Wert Interaktionstest^b:					0,891
^a Cochran Mantel-Haenszel Test ^b Breslow-Day Test ^c zusätzlich berechnet ^d fehlende Angaben: FTC/RPV/TDF: 79, SBR: 49 ^e fehlende Angaben: FTC/RPV/TDF: 15, SBR: 4 ^f MWD (SD) bzw. MWD [95%-KI] (zusätzlich berechnet) ^g fehlende Angaben: FTC/RPV/TDF: 30, SBR: 16 ^h fehlende Angaben: FTC/RPV/TDF: 5 ⁱ Chi-Quadrat p-Wert ^j fehlende Angaben: FTC/RPV/TDF: 28, SBR: 14					

Subgruppe Studie	FTC/RPV/TDF		SBR		OR [95%-KI] p-Wert ^a
	N	n (%)	N	n (%)	
^k fehlende Angaben: FTC/RPV/TDF: 29, SBR: 16					
Quelle: [55] (Bei den Endpunkten virologisches Ansprechen und Versagen: Im Quelldokument ist die Analyse-Set Bezeichnung in der Fußnote gültig und nicht die Bezeichnung im Tabellentitel)					
Werte für kontinuierliche Variablen wurden zusätzlich berechnet					
KI=Konfidenzintervall, MWD=Mittelwertdifferenz, N=Anzahl der Patienten in der Auswertung, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, n.b.=nicht berechenbar, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, SD=Standardabweichung, RPV=Rilpivirin, FTC=Emtricitabin, TDF=Tenofoviridisoproxilfumarat, SBR=Fortführung der bestehenden Therapie, SOC=Systemorganklasse, HIVTSQ=HIV Treatment Satisfaction Questionnaire, HIVSI=HIV Symptom Index					

Tabelle 4-35: Subgruppenanalysen, stratifiziert nach LPV/r-haltiger Vortherapie, für Studie GS106 (Woche 24)

Subgruppe Studie	FTC/RPV/TDF		SBR		OR [95%-KI] p-Wert ^a
	N	n (%)	N	n (%)	
Virologisches Ansprechen (Snapshot)					
LPV/r in der Vortherapie	97	92 (94,8)	58	53 (91,4)	1,74 [0,48;6,27] p=0,397
Kein LPV/r in der Vortherapie	220	205 (93,2)	101	90 (89,1)	1,67 [0,74;3,78] p=0,215
p-Wert Interaktionstest^b:					0,961
Virologisches Versagen (Snapshot)					
LPV/r in der Vortherapie	97	0	58	4 (6,9)	n.b. POR ^c : 0,07 [0,01;0,51] p=0,009
Kein LPV/r in der Vortherapie	220	3 (1,4)	101	4 (4,0)	0,34 [0,07;1,53] p=0,140
p-Wert Interaktionstest^b:					0,159
HIVTSQ (Responderanalyse)					
LPV/r in der Vortherapie ^d	65	64 (98,5)	37	28 (75,7)	20,57 [2,49;170,22] p<0,001
Kein LPV/r in der Vortherapie ^e	158	152 (96,2)	69	50 (72,5)	9,63 [3,64;25,44] p<0,001
p-Wert Interaktionstest^b:					0,513
HIVTSQ (Kontinuierlich)					
LPV/r in der Vortherapie ^d	65	25 (7,8) ^f	37	12 (11,7) ^f	13,00 [8,78;17,22] ^f p<0,0001 Hedges' g: 1,37 [0,93;1,82] ^f
Kein LPV/r in der Vortherapie ^e	158	23 (8,6) ^f	69	16 (13,3) ^f	7,00 [3,59;10,41] ^f p<0,0001 Hedges' g:

Subgruppe Studie	FTC/RPV/TDF		SBR		OR [95%-KI] p-Wert ^a
	N	n (%)	N	n (%)	
					0,68 [0,39;0,97] ^t
p-Wert Interaktionstest^c:					0,03
HIVSI (Item: Blähungen, Schmerz oder Luft im Bauch)					
LPV/r in der Vortherapie ^g	80	67 (83,8)	53	30 (56,6)	3,95 [1,77;8,84] p<0,001 ⁱ
Kein LPV/r in der Vortherapie ^h	202	157 (77,7)	90	62 (68,9)	1,58 [0,90;2,75] p=0,107 ⁱ
p-Wert Interaktionstest^b:					0,064
HIVSI (Item: Diarrhoe oder loser Stuhlgang)					
LPV/r in der Vortherapie ^j	81	67 (82,7)	54	21 (38,9)	7,52 [3,40;16,64] p<0,001 ⁱ
Kein LPV/r in der Vortherapie ^k	203	162 (79,8)	91	52 (57,1)	2,96 [1,73;5,08] p<0,001 ⁱ
p-Wert Interaktionstest^b:					0,056
HIVSI (Item: Probleme beim Sex, z. B. Verlust des Interesses oder fehlende Befriedigung)					
LPV/r in der Vortherapie ^g	80	59 (73,8)	53	32 (60,4)	1,84 [0,88;3,87] p=0,104 ^t
Kein LPV/r in der Vortherapie ^l	203	158 (77,8)	90	60 (66,7)	1,76 [1,01;3,04] p=0,043 ⁱ
p-Wert Interaktionstest^b:					0,917
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse					
LPV/r in der Vortherapie	97	74 (76,3)	58	29 (50,0)	3,22 [1,60;6,45] p<0,001
Kein LPV/r in der Vortherapie	220	158 (71,8)	101	60 (59,4)	1,74 [1,06;2,85] p=0,027
p-Wert Interaktionstest^b:					0,158
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse					
LPV/r in der Vortherapie	97	5 (5,2)	58	2 (3,4)	1,52 [0,29;8,11] p=0,622
Kein LPV/r in der Vortherapie	220	8 (3,6)	101	6 (5,9)	0,60 [0,20;1,77] p=0,349
p-Wert Interaktionstest^b:					0,352
Grad 3-4 unerwünschte Ereignisse					
LPV/r in der Vortherapie	97	6 (6,2)	58	3 (5,2)	1,21 [0,29;5,03] p=0,795
Kein LPV/r in	220	10 (4,5)	101	8 (7,9)	0,55 [0,21;1,45]

Subgruppe Studie	FTC/RPV/TDF		SBR		OR [95%-KI] p-Wert ^a
	N	n (%)	N	n (%)	
der Vortherapie					p=0,223
p-Wert Interaktionstest^b:					0,370
Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse					
LPV/r in der Vortherapie	97	2 (2,1)	58	0	n.b. p=0,273
Kein LPV/r in der Vortherapie	220	5 (2,3)	101	0	n.b. p=0,127
p-Wert Interaktionstest^b:					n.b.
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)					
LPV/r in der Vortherapie	97	12 (12,4)	58	2 (3,4)	3,95 [0,85;18,34] p=0,062
Kein LPV/r in der Vortherapie	220	29 (13,2)	101	12 (11,9)	1,13 [0,55;2,31] p=0,746
p-Wert Interaktionstest^b:					0,133
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)					
LPV/r in der Vortherapie	97	13 (13,4)	58	5 (8,6)	1,64 [0,55;4,87] p=0,370
Kein LPV/r in der Vortherapie	220	35 (15,9)	101	5 (5,0)	3,63 [1,38;9,57] p=0,006
p-Wert Interaktionstest^b:					0,279
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)					
LPV/r in der Vortherapie	97	17 (17,5)	58	3 (5,2)	3,90 [1,09;13,93] p=0,027
Kein LPV/r in der Vortherapie	220	34 (15,5)	101	5 (5,0)	3,51 [1,33;9,26] p=0,008
p-Wert Interaktionstest^b:					0,898
^a Cochran Mantel-Haenszel Test ^b Breslow-Day Test ^c zusätzlich berechnet ^d fehlende Angaben: FTC/RPV/TDF: 32, SBR: 21 ^e fehlende Angaben: FTC/RPV/TDF: 62, SBR: 32 ^f MWD (SD) bzw. MWD [95%-KI] (zusätzlich berechnet) ^g fehlende Angaben: FTC/RPV/TDF: 17, SBR: 5 ^h fehlende Angaben: FTC/RPV/TDF: 18, SBR: 11 ⁱ Chi-Quadrat p-Wert ^j fehlende Angaben: FTC/RPV/TDF: 16, SBR: 4 ^k fehlende Angaben: FTC/RPV/TDF: 17, SBR: 10 ^l fehlende Angaben: FTC/RPV/TDF: 17, SBR: 11					
Quelle: [57] (Bei den Endpunkten virologisches Ansprechen und Versagen: Im Quelldokument ist die Analyse-Set Bezeichnung in der Fußnote gültig und nicht die Bezeichnung im Tabellentitel)					
Werte für kontinuierliche Variablen (inkl. Interaktionstests) wurden zusätzlich berechnet					

Subgruppe Studie	FTC/RPV/TDF		SBR		OR [95%-KI] p-Wert ^a
	N	n (%)	N	n (%)	
KI=Konfidenzintervall, MWD=Mittelwertdifferenz, N=Anzahl der Patienten in der Auswertung, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, n.b.=nicht berechenbar, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, SD=Standardabweichung					

Tabelle 4-36: Subgruppenanalysen, stratifiziert nach TDF-haltiger Vortherapie, für Studie GS106 (Woche 24)

Subgruppe Studie	FTC/RPV/TDF		SBR		OR [95%-KI] p-Wert ^a
	N	n (%)	N	n (%)	
Virologisches Ansprechen (Snapshot)					
TDF in der Vortherapie	258	241 (93,4)	130	116 (89,2)	1,71 [0,82;3,59] p=0,152
Kein TDF in der Vortherapie	59	56 (94,9)	29	27 (93,1)	1,38 [0,22;8,77] p=0,731
p-Wert Interaktionstest^b:					0,834
Virologisches Versagen (Snapshot)					
TDF in der Vortherapie	258	2 (0,8)	130	7 (5,4)	0,14 [0,03;0,67] p=0,004
Kein TDF in der Vortherapie	59	1 (1,7)	29	1 (3,4)	0,48 [0,03;8,00] p=0,606
p-Wert Interaktionstest^b:					0,430
HIVTSQ (Responderanalyse)					
TDF in der Vortherapie ^c	183	177 (96,7)	84	65 (77,4)	8,62 [3,30;22,54] p<0,001
Kein TDF in der Vortherapie ^d	40	39 (97,5)	22	13 (59,1)	27,00 [3,12;233,94] p<0,001
p-Wert Interaktionstest^b:					0,331
HIVTSQ (Kontinuierlich)					
TDF in der Vortherapie ^c	183	24 (8,3) ^e	84	16 (12,4) ^e	8,00 [5,09;10,91] ^e Hedges' g: 0,82 [0,55;1,08] ^e p<0,00001
Kein TDF in der Vortherapie ^d	40	24 (9,0) ^e	22	12 (14,1) ^e	12,00 [5,48;18,52] ^e Hedges' g: 1,07 [0,52;1,63] ^e p=0,0003
p-Wert Interaktionstest^f:					0,27
HIVSI (Item: Blähungen, Schmerz oder Luft im Bauch)					
TDF in der Vortherapie ^g	228	183 (80,3)	118	75 (63,6)	2,33 [1,42;3,83] p<0,001 ⁱ

Subgruppe Studie	FTC/RPV/TDF		SBR		OR [95%-KI] p-Wert ^a
	N	n (%)	N	n (%)	
Kein TDF in der Vortherapie ^h	54	41 (75,9)	25	17 (68,0)	1,48 [0,52;4,23] p=0,458 ⁱ
p-Wert Interaktionstest^b:					0,444
HIVSI (Item: Diarrhoe oder loser Stuhlgang)					
TDF in der Vortherapie ^j	230	185 (80,4)	119	63 (52,9)	3,65 [2,25;5,94] p<0,001 ⁱ
Kein TDF in der Vortherapie ^k	54	44 (81,5)	26	10 (38,5)	7,04 [2,47;20,05] p<0,001 ⁱ
p-Wert Interaktionstest^b:					0,264
HIVSI (Item: Probleme beim Sex, z. B. Verlust des Interesses oder fehlende Befriedigung)					
TDF in der Vortherapie ^l	229	179 (78,2)	118	78 (66,1)	1,84 [1,12;3,01] p=0,015 ⁱ
Kein TDF in der Vortherapie ^h	54	38 (70,4)	25	14 (56,0)	1,87 [0,70;4,98] p=0,210 ⁱ
p-Wert Interaktionstest^b:					0,977
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse					
TDF in der Vortherapie	258	195 (75,6)	130	73 (56,2)	2,42 [1,54;3,78] p<0,001
Kein TDF in der Vortherapie	59	37 (62,7)	29	16 (55,2)	1,37 [0,55;3,37] p=0,499
p-Wert Interaktionstest^b:					0,266
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse					
TDF in der Vortherapie	258	11 (4,3)	130	7 (5,4)	0,78 [0,30;2,07] p=0,621
Kein TDF in der Vortherapie	59	2 (3,4)	29	1 (3,4)	0,98 [0,09;11,30] p=0,989
p-Wert Interaktionstest^b:					0,865
Grad 3-4 unerwünschte Ereignisse					
TDF in der Vortherapie	258	12 (4,7)	130	9 (6,9)	0,66 [0,27;1,60] p=0,351
Kein TDF in der Vortherapie	59	4 (6,8)	29	2 (6,9)	0,98 [0,17;5,70] p=0,984
p-Wert Interaktionstest^b:					0,687
Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse					
TDF in der	258	6 (2,3)	130	0	n.b.

Subgruppe Studie	FTC/RPV/TDF		SBR		OR [95%-KI] p-Wert ^a
	N	n (%)	N	n (%)	
Vortherapie					p=0,080
Kein TDF in der Vortherapie	59	1 (1,7)	29	0	n.b. p=0,483
p-Wert Interaktionstest^b:					n.b.
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)					
TDF in der Vortherapie	258	35 (13,6)	130	13 (10,0)	1,41 [0,72;2,77] p=0,315
Kein TDF in der Vortherapie	59	6 (10,2)	29	1 (3,4)	3,17 [0,36;27,65] p=0,276
p-Wert Interaktionstest^b:					0,476
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)					
TDF in der Vortherapie	258	42 (16,3)	130	9 (6,9)	2,61 [1,23;5,55] p=0,010
Kein TDF in der Vortherapie	59	6 (10,2)	29	1 (3,4)	3,17 [0,36;27,65] p=0,276
p-Wert Interaktionstest^b:					0,869
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)					
TDF in der Vortherapie	258	42 (16,3)	130	6 (4,6)	4,02 [1,66;9,72] p=0,001
Kein TDF in der Vortherapie	59	9 (15,3)	29	2 (6,9)	2,43 [0,49;12,06] p=0,268
p-Wert Interaktionstest^b:					0,588
^a Cochran Mantel-Haenszel Test ^b Breslow-Day Test ^c fehlende Angaben: FTC/RPV/TDF: 75, SBR: 46 ^d fehlende Angaben: FTC/RPV/TDF: 19, SBR: 7 ^e MWD (SD) bzw. MWD [95%-KI] ^f zusätzlich berechnet ^g fehlende Angaben: FTC/RPV/TDF: 30, SBR: 12 ^h fehlende Angaben: FTC/RPV/TDF: 5, SBR: 4 ⁱ Chi-Quadrat p-Wert ^j fehlende Angaben: FTC/RPV/TDF: 28, SBR: 11 ^k fehlende Angaben: FTC/RPV/TDF: 5, SBR: 3 ^l fehlende Angaben: FTC/RPV/TDF: 29, SBR: 12 Quelle: [56] (Bei den Endpunkten virologisches Ansprechen und Versagen: Im Quelldokument ist die Analyse-Set Bezeichnung in der Fußnote gültig und nicht die Bezeichnung im Tabellentitel) Werte für kontinuierliche Variablen wurden zusätzlich berechnet KI=Konfidenzintervall, MWD=Mittelwertdifferenz, N=Anzahl der Patienten in der Auswertung, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, n.b.=nicht berechenbar, OR=Odds Ratio, SD=Standardabweichung					

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.

Im vorliegenden Dossier zur Nutzenbewertung wird der Nutzen bzw. Zusatznutzen von FTC/RPV/TDF im Vergleich zu einer individuellen antiretroviralen Therapie bei antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen mit HIV-1-Infektion (Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1) und einer Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI), Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind, anhand von einer randomisierten, aktiv-kontrollierten Studie untersucht.

In die Bewertung des Zusatznutzens fließen folgende Endpunkte ein: Virologische Wirksamkeit (Virologisches Ansprechen und virologisches Versagen [Snapshot]), Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl), gesundheitsbezogene Lebensqualität (Patient-Reported Outcomes: Therapiezufriedenheit [HIVTSQ], qualitative Patientenbeurteilung von HIV- und ART-assoziierten Symptomen [HIVSI]), Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (nur der Vollständigkeit halber dargestellt), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse Grad 3-4, Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, Erkrankungen des Nervensystems (SOC), psychiatrische Erkrankungen (SOC) und Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC).

Virologische Wirksamkeit (Ansprechen und Versagen mittels Snapshot)

Hinsichtlich des **virologischen Ansprechens (Snapshot)** besteht zu Woche 24 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,66 [0,84;3,30], $p=0,144$). Allerdings kann hinsichtlich des **virologischen Versagens (Snapshot)** ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen gezeigt werden (OR [95%-KI]: 0,18 [0,05;0,69], $p=0,005$). Unter einer Behandlung mit FTC/RPV/TDF trat somit signifikant seltener ein virologisches Versagen auf als unter einer Behandlung mit SBR. Während im SBR-Arm zu Woche 24 insgesamt acht Patienten unter Therapie nicht virologisch supprimiert waren, lag im gleichen Zeitraum lediglich ein Patient unter FTC/RPV/TDF-Therapie nicht unter der Nachweisgrenze von 50 Kopien/mL; zwei weitere Patienten im FTC/RPV/TDF-Arm hatten die Therapie zuvor mangels Wirksamkeit abgebrochen.

Es besteht hinsichtlich des virologischen Ansprechens (Snapshot) ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Alter ($p=0,095$). In der Gruppe der <55 Jahre alten Patienten beträgt

das OR [95%-KI] 2,05 [0,98;4,28] mit $p=0,051$ und in der Gruppe der älteren Patienten beträgt es 0,31 [0,03;3,03] mit $p=0,298$. Da somit in keiner Gruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Es wurde für virologisches Versagen (Snapshot) ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch Geschlecht gefunden ($p=0,148$). Demnach besteht der statistisch signifikante Unterschied nur in der Subgruppe der männlichen Patienten (OR [95%-KI]: 0,13 [0,03;0,60], $p=0,002$). Wie jedoch auch bereits vom G-BA festgestellt wurde, ist ein geschlechtsspezifischer Unterschied hinsichtlich der Wirksamkeit einer antiretroviralen Therapie virologisch nicht plausibel, daher wird diese Effektmodifikation als nicht fazitrelevant erachtet.

Des Weiteren wurde hinsichtlich virologischen Versagens (Snapshot) ein Hinweis auf Effektmodifikation ($p=0,159$) durch LPV/r in der Vortherapie gefunden. Demnach besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen wenn Patienten beim Screening LPV/r eingenommen haben (zusätzlich berechnet: POR [95%-KI]: 0,07 [0,01;0,51], $p=0,009$). In der Gruppe der Patienten die kein LPV/r in der Vortherapie genommen haben, besteht dieser Unterschied nicht (OR [95%-KI]: 0,34 [0,07;1,53], $p=0,140$). Diese Effektmodifikation ist nicht fazitrelevant (Begründung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Weitere Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation bestehen nicht.

Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl)

Bis Woche 24 besteht kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Senkung der CD4-Zellzahl (MWD [95%-KI]: -12,00 Zellen/ μ L [-42,60;18,60], $p=0,28$). Dieses Ergebnis kann sowohl in der on-treatment Analyse als auch in der on-study Analyse beobachtet werden.

Gemäß der in Abschnitt 4.2.5.5 aufgeführten ausführlichen Begründung wurden keine Subgruppenanalysen für die Veränderung der CD4-Zellzahl durchgeführt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

HIVTSQ

Für die mittels HIVTSQ erfasste Patientenzufriedenheit wurden eine kontinuierliche und eine Responder-Analyse durchgeführt. In der kontinuierlichen Analyse zeigt sich zu Woche 24 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von FTC/RPV/TDF hinsichtlich der Veränderung des HIVTSQ Total Score (MWD [95%-KI]: 9,00 [6,33;11,67], $p<0,001$; Hedges' g [95%-KI]: 0,90 [0,65;1,14]). Unter Verwendung einer Irrelevanzschwelle von 0,20 ist dieser Unterschied auch deutlich klinisch relevant. Auch in der Responderanalyse des HIVTSQ zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von FTC/RPV/TDF im Vergleich zu SBR (OR [95%-KI]: 11,08 [4,65;26,38], $p<0,001$ - ein Patient wurde als Responder gezählt, sobald er einen Score >0 aufwies).

Hinsichtlich der stetigen Erfassung des HIVTSQ gibt es einen Beleg für eine Effektmodifikation ($p=0,03$) durch LPV/r in der Vortherapie. In der Gruppe der Patienten, die LPV/r in der Vortherapie einnahmen, liegt die MWD [95%-KI] bei 13,00 [8,78;17,22] mit $p<0,00001$ (Hedges' g : 1,37 [0,93;1,82]) und in der Subgruppe der Patienten ohne LPV/r in der Vortherapie liegt die MWD bei 7,00 [3,59;10,41] mit $p<0,0001$ (Hedges' g : 0,68 [0,39;0,97]). Hier liegt somit eine quantitative Interaktion vor. Diese Effektmodifikation ist nicht fazitrelevant (Begründung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

HIVSI

Nach 24 Wochen Behandlung zeigten sich hinsichtlich der Symptome Blähungen, Schmerz oder Luft im Bauch (OR [95%-KI]: 2,14 [1,37;3,35], $p<0,001$), Diarrhoe oder loser Stuhlgang (OR [95%-KI]: 4,11 [2,65;6,37], $p<0,001$) und Probleme beim Sex, z. B. Verlust des Interesses oder fehlende Befriedigung (OR [95%-KI]: 1,82 [1,17;2,83], $p=0,007$) statistisch signifikante Unterschiede. Alle signifikanten Unterschiede sind zugunsten von FTC/RPV/TDF ausgeprägt.

Für die folgenden 13 der 20 Symptome zeigte sich unter FTC/RPV/TDF außerdem eine signifikante Reduktion ($p\leq 0,031$) und damit Verbesserung der Symptomatik im Vergleich zu Baseline: Fatigue oder Energieverlust, Fieber, Schüttelfrost oder Schweißausbrüche, Gedächtnisprobleme, Übelkeit oder Erbrechen, Diarrhoe oder loser Stuhlgang, Gefühl der Traurigkeit, Niedergeschlagenheit oder Depression, Nervöses oder ängstliches Gefühl, Hautprobleme, z. B. Hautausschlag, Trockenheit oder Jucken, Kopfschmerzen, Blähungen, Schmerz oder Luft im Bauch, Muskel- oder Gelenkschmerzen, Probleme beim Sex, z. B. Verlust des Interesses oder fehlende Befriedigung, oder Probleme mit Gewichtsverlust oder Wasting-Syndrom.

Für die Items, für die in der Responderanalyse ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen gefunden wurden konnte, wurden Subgruppenanalysen durchgeführt.

Es besteht für das Item „Blähungen, Schmerz oder Luft im Bauch“ ein Hinweis auf Effektmodifikation durch LPV/r in der Vortherapie ($p=0,064$). In der Gruppe mit LPV/r in der Vortherapie beträgt das OR [95%-KI] 3,95 [1,77;8,84] mit $p<0,001$ und in der Population der Patienten die kein LPV/r in der Vortherapie einnahmen ergibt es sich zu 1,58 [0,90;2,75] mit $p=0,107$. Diese Effektmodifikation ist nicht fazitrelevant (Begründung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Für das Item „Diarrhoe oder loser Stuhlgang“ besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch LPV/r in der Vortherapie ($p=0,056$). In der Gruppe mit LPV/r in der Vortherapie beträgt das OR [95%-KI] 7,52 [3,40;16,64] mit $p<0,001$ und in der Population der Patienten die kein LPV/r in der Vortherapie einnahmen ergibt es sich zu 2,96 [1,73;5,08] mit $p<0,001$. Dies ist somit eine quantitative Interaktion. Diese Effektmodifikation ist nicht fazitrelevant (Begründung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Es besteht für das Item „Probleme beim Sex, z. B. Verlust des Interesses oder fehlende Befriedigung“ ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Geschlecht ($p=0,087$). In der Gruppe

der männlichen Patienten beträgt das OR [95%-KI] 1,59 [0,99;2,54] mit $p=0,053$ und bei weiblichen Patienten ergibt es sich zu 5,22 [1,42;19,23] mit $p=0,009$. Somit besteht in der Gruppe der Frauen ein statistisch signifikanter Vorteil durch FTC/RPV/TDF. Auch in der Gruppe der Männer besteht ein numerischer Vorteil durch FTC/RPV/TDF, allerdings ist dieser nicht statistisch signifikant.

Unerwünschte Ereignisse

Bis Woche 24 ist kein Patient in der Studie verstorben.

Zu Woche 24 zeigt sich hinsichtlich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (OR [95%-KI]: 2,15 [1,44;3,20], $p<0,001$), den psychiatrischen Erkrankungen (SOC) (OR [95%-KI]: 2,66 [1,31;5,41], $p=0,005$) sowie den Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) (OR [95%-KI]: 3,62 [1,67;7,83], $p<0,001$) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von FTC/RPV/TDF.

Weitere statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungen konnten nicht gefunden werden.

Hinsichtlich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch LPV/r Gebrauch zum Screening ($p=0,158$). In der Subgruppe der Patienten die zum Screening LPV/r eingenommen haben liegt das OR [95%-KI] bei 3,22 [1,60;6,45] mit $p<0,001$ und in der Subgruppe die kein LPV/r zum Screening eingenommen haben, liegt es bei 1,74 [1,06;2,85] mit $p=0,027$. Dies ist somit eine quantitative Interaktion. Diese Effektmodifikation ist nicht fazitrelevant (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Es konnte hinsichtlich Erkrankungen des Nervensystems (SOC) ein Hinweis auf Effektmodifikation ($p=0,093$) durch Geschlecht sowie ein Hinweis auf Effektmodifikation durch LPV/r in der Vortherapie ($p=0,133$) gefunden werden. Es besteht weder in der Subgruppe der männlichen Patienten (OR [95%-KI]: 1,11 [0,55;2,22], $p=0,776$) noch bei den weiblichen Patienten (OR [95%-KI]: 6,53 [0,78;54,74], $p=0,055$) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Auch kann weder in der Subgruppe der Patienten die LPV/r in der Vortherapie eingenommen haben (OR [95%-KI]: 3,95 [0,85;18,34], $p=0,062$) noch in der Subgruppe der Patienten, die kein LPV/r in der Vortherapie eingenommen haben (OR [95%-KI]: 1,13 [0,55;2,31], $p=0,746$) gefunden werden. Diese Effektmodifikationen wird demnach als nicht fazitrelevant eingestuft (Begründung für LPV/r-haltige Vortherapie siehe auch Abschnitt 4.3.1.3.2).

Es besteht für Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) ein Hinweis auf Effektmodifikation ($p=0,169$) durch Alter. In der Gruppe der <55-jährigen Patienten beträgt das OR [95%-KI] 4,43 [1,85;10,61] mit $p<0,001$, und in der Gruppe der ≥ 55 -jährigen Patienten ergibt es sich zu 1,09 [0,16;7,31] mit $p=0,929$. Der statistisch signifikante Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von FTC/RPV/TDF beschränkt sich somit auf die Patienten <55 Jahre.

Weitere Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation bestehen nicht.

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.

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt: Da bei vorbehandelten Patienten sowohl die Vortherapie(n) als auch die Umstellungsindikation einen erheblichen Einfluss auf das Ergebnis haben, müsste eine Studie, die mittels eines Brückenkomparators für einen validen indirekten Vergleich herangezogen wird, nicht nur ein nahezu identisches Design aufweisen, sondern auch die nahezu gleichen Vortherapien und Umstellungsindikationen beinhalten. Dies ist bei der vorliegenden Studie für das zu bewertende Arzneimittel nicht möglich: Zum einen wurden in der Vortherapie zu Baseline PI/r-basierte Regime aus insgesamt sechs unterschiedlichen PI (exklusive Booster RTV) in Kombination mit aus sechs verschiedenen NRTI-Molekülen unterschiedlich zusammengesetzten Backbones eingesetzt, zum anderen wurde keine einzelne klar vorgegebene Umstellungsindikation als Einschlusskriterium definiert. Vor diesem Hintergrund wurde die Durchführung eines indirekten Vergleichs als methodisch nicht sinnvoll erachtet und entsprechend nicht nach Studien für indirekte Vergleiche gesucht.

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. Benennen Sie

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

Nicht zutreffend.

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 zutreffend.

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 4-37: 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

4.3.2.1.3.1 <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 4-38: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	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 zutreffend.

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

Tabelle 4-39: 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-G. 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-G.

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	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 zutreffend.

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 4-41: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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 die übliche 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.*

Nicht zutreffend.

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.

4.3.2.1.3.2 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 zutreffend.

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. Benennen Sie

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

Nicht zutreffend.

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-G. 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-G.

Tabelle 4-42: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Andere Aspekte, die Verzerrungen verursachen können
			Patient	Behandler		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <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 4-43: 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-G. 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-G.

Tabelle 4-44: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Ver- zerrungspotenzial be- einflussende Punkte
<Studie 1>	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein

1) Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar.

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 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 zutreffend.

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. Benennen Sie

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial.

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.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen**4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen**

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

Tabelle 4-45: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial 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.

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 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.

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

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 in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie ist eine randomisierte, kontrollierte Studie und entspricht demnach der Evidenzstufe Ib. Die Studie enthält einen direkten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels FTC/RPV/TDF nach Umstellung einer antiretroviralen Therapie bestehend aus zwei NRTI in Kombination mit PI/r im Vergleich zu der unveränderten Fortführung der bestehenden Therapie (SBR). Eine antiretrovirale Therapie bestehend aus zwei NRTI in Kombination mit PI/r stellt eine therapeutische Option innerhalb der vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegten „individuellen antiretroviralen Therapie“ dar. Die Vollständigkeit des Studienpools wurde durch eine umfassende bibliographische Literaturrecherche sowie einer systematischen Studienregistersuche bestätigt (siehe Abschnitte 4.2.3.2 und 4.2.3.3).

Die Studie GS106 wurde in einem offenen Design durchgeführt. Trotz der fehlenden Verblindung wurde das Verzerrungspotenzial für die Studie GS106 als niedrig eingestuft.

Um den Anforderungen des G-BA an ein Nutzendossier gerecht zu werden und um ein möglichst umfassendes Bild über den Nutzen und Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels zu geben, wurden post-hoc Subgruppenanalysen durchgeführt.

Alle in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte sind valide und patientenrelevante Endpunkte, die auch u. a. vom IQWiG und der EMA als solche anerkannt wurden. Die Verwendung von Surrogatendpunkten wurde in Abschnitt 4.5.4 begründet.

Es stand eine Studie zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens zur Verfügung; es können somit grundsätzlich Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Der Endpunkt unerwünschte Ereignisse wurde aufgrund des Studiendesigns als hoch verzerrt bewertet und erlaubt aus den in Abschnitt 4.3.1.3.1.5 genannten Gründen keine Nutzaussagen.

Faktoren, die die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens beeinflussen, sind z. B. das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial, das zu einer Herabstufung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens führen kann.

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. 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.

Hier wird der Nutzen bzw. Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels FTC/RPV/TDF nach Umstellung einer antiretroviralen Therapie bestehend aus zwei NRTI in Kombination mit PI/r im Vergleich zu der Fortführung der bestehenden Therapie (SBR) bei vorbehandelten Patienten bewertet. Eine antiretrovirale Therapie bestehend aus zwei NRTI in Kombination mit PI/r stellt eine therapeutische Option innerhalb der vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegten „individuellen antiretroviralen Therapie“ dar.

Dazu wurde eine randomisierte, aktiv-kontrollierte Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen, welche FTC/RPV/TDF nach Umstellung einer antiretroviralen Therapie bestehend aus zwei NRTI in Kombination mit PI/r mit der Fortführung der bestehenden Therapie (SBR) vergleicht. Es wurden dazu folgende patientenrelevante Endpunkte untersucht:

- **Virologische Wirksamkeit:**
 - Virologisches Ansprechen
 - Virologisches Versagen
- **Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl)**
- **Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Patient-Reported Outcomes)**
 - Therapiezufriedenheit (HIVTSQ)

- Qualitative Patienten-Beurteilung von HIV- und ART-assoziierten Symptomen (HIVSI)
- Unerwünschte Ereignisse
 - Mortalität
 - Gesamtrate unerwünschter Ereignisse
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
 - Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4
 - Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse
 - Erkrankungen des Nervensystems (SOC)
 - Psychiatrische Erkrankungen (SOC)
 - Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)

Für stetige Endpunkte wird bei signifikanter MWD zusätzlich das Hedges' g dargestellt. Bei signifikantem Unterschied laut MWD, aber keiner klinischen Relevanz laut Hedges' g (Irrelevanzschwelle: 0,2 [31]), wird kein Zusatznutzen oder Schaden abgeleitet.

In der folgenden Tabelle werden die Ergebnisse auf Endpunktebene und die als fazitrelevant eingestuften Hinweise bzw. Belege auf Effektmodifikation dargestellt.

Hinsichtlich der Subgruppenanalysen führt bei einem signifikanten Gesamtschätzer und einem statistisch signifikanten Effekt in einer Subgruppe und einem nicht signifikanten Effekt in der anderen Subgruppe ein Hinweis auf Effektmodifikation zu einer Herabstufung der Aussagesicherheit der Nutzensaussage für die Subgruppe mit dem nicht signifikanten Effekt.

Tabelle 4-46: Ausmaß des Zusatznutzen von FTC/RPV/TDF gegenüber SBR auf Endpunktebene

Endpunkt	OR [95%-KI], p-Wert	Population für die Zusatznutzen abgeleitet wird/ Ausmaß des Zusatznutzen/ Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzen
Virologisches Ansprechen (Snapshot)	OR: 1,66 [0,84;3,30], p=0,144	Kein Zusatznutzen/ Schaden
Virologisches Versagen (Snapshot)	OR: 0,18 [0,05;0,69], p=0,005	<u>Gesamtpopulation:</u> Beträchtlicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Veränderung der CD4-Zellzahl	MWD: -12,00 [-42,60;18,60], p=0,28	Kein Zusatznutzen/ Schaden
HIVTSQ	<i>Kontinuierlich</i> MWD: 9,00 [6,33;11,67], p<0,001 Hedges' g: 0,90 [0,65;1,14] <i>Responderanalyse</i> OR: 11,08 [4,65;26,38], p<0,001	<u>Gesamtpopulation:</u> Geringer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
HIVSI	<u>Responderanalyse:</u> <i>Blähungen, Schmerz oder Luft im Bauch</i> OR: 2,14 [1,37;3,35], p<0,001 <i>Änderung in der Körpererscheinung, z. B. Fettpolster oder Gewichtszunahme</i> OR: 1,12 [0,72;1,74], p=0,607 <i>Husten oder Probleme beim Luftholen</i> OR: 1,34 [0,83;2,18], p=0,229 <i>Diarrhoe oder loser Stuhlgang</i> OR: 4,11 [2,65;6,37], p<0,001 <i>Schwierigkeit beim Einschlafen oder Durchschlafen</i> OR: 1,34 [0,83;2,17], p=0,229 <i>Fatigue oder Energieverlust</i> OR: 1,42 [0,94;2,13], p=0,092 <i>Schwindelgefühl oder Benommenheit</i> OR: 1,27 [0,79;2,05], p=0,315 <i>Nervöses oder ängstliches Gefühl</i> OR: 1,11 [0,72;1,72], p=0,627 <i>Gefühl der Traurigkeit, Niedergeschlagenheit oder Depression</i> OR: 1,40 [0,92;2,15], p=0,120 <i>Fieber, Schüttelfrost oder Schweißausbrüche</i> OR: 1,02 [0,59;1,74], p=0,951 <i>Haarausfall oder Änderungen im Aussehen der Haare</i>	<u>Gesamtpopulation:</u> Geringerer Schaden (Ausmaß: nicht quantifizierbar) Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt

Endpunkt	OR [95%-KI], p-Wert	Population für die Zusatznutzen abgeleitet wird/ Ausmaß des Zusatznutzen/ Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzen
	<p>OR: 1,21 [0,70;2,08], p=0,489 <i>Kopfschmerzen</i></p> <p>OR: 1,55 [0,97;2,48], p=0,068 <i>Appetitlosigkeit oder Änderungen im Geschmack von Nahrung</i></p> <p>OR: 1,37 [0,78;2,41], p=0,267 <i>Muskel- oder Gelenkschmerzen</i></p> <p>OR: 1,26 [0,82;1,95], p=0,296 <i>Übelkeit oder Erbrechen</i></p> <p>OR: 1,40 [0,73;2,68], p=0,312 <i>Schmerz, Taubheit oder Kribbeln in den Händen oder Füßen</i></p> <p>OR: 1,12 [0,72;1,75], p=0,620 <i>Probleme beim Sex, z. B. Verlust des Interesses oder fehlende Befriedigung</i></p> <p>OR: 1,82 [1,17;2,83], p=0,007 <u>Interaktionstest: p=0,087:</u> Männlich: OR: 1,59 [0,99;2,54], p=0,053 Weiblich: OR: 5,22 [1,42;19,23], p=0,009 <i>Probleme mit Gewichtsverlust oder Wasting-Syndrom</i></p> <p>OR: 1,37 [0,79;2,38], p=0,259 <i>Hautprobleme, z. B. Hautausschlag, Trockenheit oder Jucken</i></p> <p>OR: 1,31 [0,84;2,05], p=0,229 <i>Gedächtnisprobleme</i></p> <p>OR: 1,31 [0,85;2,01], p=0,223</p> <p><u>Signifikante Verbesserung von Symptomen:</u> 13/20 Symptome haben sich ab Baseline bis Woche 24 signifikant verbessert: p≤0,031</p>	
Mortalität	aufgrund zu geringer Ereignisraten nicht berechenbar	Kein Zusatznutzen/ Schaden
Gesamtrate UE	OR: 2,15 [1,44;3,20], p<0,001	Kein Zusatznutzen/ Schaden ^a
SUE	OR: 0,81 [0,33;1,99], p=0,641	Kein Zusatznutzen/ Schaden
UE Grad 3-4	OR: 0,72 [0,32;1,58], p=0,406	Kein Zusatznutzen/ Schaden
Therapieabbrüche aufgrund UE	OR: 7,71 [0,44;135,77], p=0,059	Kein Zusatznutzen/ Schaden

Endpunkt	OR [95%-KI], p-Wert	Population für die Zusatznutzen abgeleitet wird/ Ausmaß des Zusatznutzen/ Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzen
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	OR: 1,54 [0,81;2,92], p=0,184	Kein Zusatznutzen/ Schaden
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	OR: 2,66 [1,31;5,41], p=0,005	Kein Zusatznutzen/ Schaden ^b
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)	OR: 3,62 [1,67;7,83], p<0,001 <i>Interaktionstest: p=0,169</i> <55 Jahre: OR: 4,43 [1,85;10,61], p<0,001 ≥55 Jahre: OR: 1,09 [0,16;7,31], p=0,929	Kein Zusatznutzen/ Schaden ^b
<p>^a Da aus diesem Endpunkt aufgrund des Studiendesigns (Bias und hohes Verzerrungspotenzial) keine validen Schlüsse abgeleitet werden können, wird dieser Endpunkt nicht in der Nutzenableitung berücksichtigt. Zudem werden die UEs auf SOC-Ebene betrachtet, was zu einer Doppelzählung der UEs geführt hätte.</p> <p>^b Rein formal besteht hier ein Schaden durch FTC/RPV/TDF. Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials der Erfassung der unerwünschten Ereignisse in dieser Studie, und der Tatsache, dass bei der patientenberichteten Erfassung unerwünschter Ereignisse hinsichtlich dieser Ereignisse kein Unterschied gefunden werden konnte, kann für diese Endpunkte kein Zusatznutzen/ Schaden abgeleitet werden (Begründung siehe Gesamtfazit zum Zusatznutzen).</p> <p>KI=Konfidenzintervall, MWD=Mittelwertdifferenz, n.b.=nicht berechenbar, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, UE=unerwünschtes Ereignis, SUE=schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, SOC=Systemorganklasse, CD4=Cluster of Differentiation 4 Positive Cells, HIVTSQ=HIV Treatment Satisfaction Questionnaire, HIVSI=HIV Symptom Index</p>		

Ableitung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Morbidität

Virologische Wirksamkeit (Ansprechen und Versagen mittels Snapshot)

Hinsichtlich virologischem Ansprechen (Snapshot) besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,66 [0,84;3,30], p=0,144). Die Nichtunterlegenheit zur 12%-Grenze von FTC/RPV/TDF gegenüber SBR konnte gezeigt werden (Risikodifferenz [95%-KI]: 3,8 [-1,6;9,1]).

Es wird **kein Zusatznutzen/ Schaden** abgeleitet.

Beim virologischen Versagen (Snapshot) besteht jedoch ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,18 [0,05;0,69], p=0,005). Demnach kann ein virologisches Versagen unter einer Behandlung mit FTC/RPV/TDF statistisch signifikant häufiger vermieden werden als unter einer Behandlung mit zwei NRTI+PI/r (SBR).

Es besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Geschlecht (p=0,148). Bei den männlichen Patienten besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den

Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,13 [0,03;0,60], $p=0,002$), der bei den weiblichen Patienten nicht besteht (POR [95%-KI]: 3,82 [0,04;344,50], $p=0,559$).

Hier kann somit für FTC/RPV/TDF ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für die Gesamtpopulation abgeleitet werden. Außerdem zeigt sich rein formal ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** bei den männlichen Patienten, der bei den Frauen nur noch als **Anhaltspunkt** besteht. Da ein geschlechtsspezifischer Unterschied beim virologischen Ansprechen virologisch nicht plausibel ist, wird dieser als nicht fazitrelevant erachtet.

Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl)

Hinsichtlich der Veränderung der CD4-Zellzahl besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (MWD [95%-KI]: -12,00 [-42,60;18,60], $p=0,28$).

Es wird **kein Zusatznutzen/ Schaden** abgeleitet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Therapiezufriedenheit (HIVTSQ)

Hinsichtlich der Therapiezufriedenheit wird primär die Responderanalyse (Responder = Score >0 nach 24 Wochen Behandlung) als relevant für die Ableitung des Zusatznutzens betrachtet. Demnach besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von FTC/RPV/TDF (OR [95%-KI]: 11,08 [4,65;26,38], $p<0,001$).

Da dieser Endpunkt als potenziell hoch verzerrt eingestuft wurde, besteht hier der **geringe Zusatznutzen** mit der Wahrscheinlichkeit eines **Anhaltspunkts**.

Qualitative Patienten-Beurteilung der HIV- und ART-assoziierten Symptome (HIVSI)

Da der HIVSI ein patientenberichtetes Instrument zur qualitativen Bewertung der quantitativ erfassten unerwünschten Ereignisse darstellt, ist die Patientenrelevanz dieses Endpunkts besonders hervorzuheben. Es konnten zu Woche 24 einige Vorteile von FTC/RPV/TDF gegenüber SBR beobachtet werden: Es zeigten sich hinsichtlich der Symptome Blähungen, Schmerz oder Luft im Bauch (OR [95%-KI]: 2,14 [1,37;3,35], $p<0,001$), Diarrhoe oder loser Stuhlgang (OR [95%-KI]: 4,11 [2,65;6,37], $p<0,001$) und Probleme beim Sex, z. B. Verlust des Interesses oder fehlende Befriedigung (OR [95%-KI]: 1,82 [1,17;2,83], $p=0,007$) statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von FTC/RPV/TDF. Hinsichtlich des Items Probleme beim Sex, z. B. Verlust des Interesses oder fehlende Befriedigung ergab sich ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Geschlecht ($p=0,087$). Es besteht hier ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von FTC/RPV/TDF in der Gruppe der Frauen (OR [95%-KI]: 5,22 [1,42;19,23], $p=0,009$). Auch in der Gruppe der Männer besteht ein numerischer Vorteil durch FTC/RPV/TDF. Allerdings ist dieser Unterschied nicht statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 1,59 [0,99;2,54], $p=0,053$).

Alle weiteren Items zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen.

In der Analyse der Symptome, die sich im Vergleich zu Baseline signifikant verbessert haben, zeigte sich unter FTC/RPV/TDF bis Woche 24 eine statistisch signifikante Verbesserung bei insgesamt 13 von 20 Symptomen ($p \leq 0,031$). Dies betrifft die folgenden Symptome: Fatigue oder Energieverlust, Fieber, Schüttelfrost oder Schweißausbrüche, Gedächtnisprobleme, Übelkeit oder Erbrechen, Diarrhoe oder loser Stuhlgang, Gefühl der Traurigkeit, Niedergeschlagenheit oder Depression, Nervöses oder ängstliches Gefühl, Hautprobleme, z. B. Hautausschlag, Trockenheit oder Jucken, Kopfschmerzen, Blähungen, Schmerz oder Luft im Bauch, Muskel- oder Gelenkschmerzen, Probleme beim Sex, z. B. Verlust des Interesses oder fehlende Befriedigung, oder Probleme mit Gewichtsverlust oder Wasting-Syndrom.

Aufgrund der hohen Patientenrelevanz dieser patientenberichteten unerwünschten Ereignisse bei gleichzeitiger Berücksichtigung der Betrachtung unterschiedlicher Symptome wird hier ein **geringerer Schaden nicht quantifizierbaren Ausmaßes** abgeleitet, der aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials als **Anhaltspunkt** eingestuft wird.

Unerwünschte Ereignisse

Mortalität

Es ist in der Studie kein Patient verstorben. Es besteht somit kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Es wird **kein Zusatznutzen/ Schaden** abgeleitet.

Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

Hinsichtlich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von FTC/RPV/TDF (OR [95%-KI]: 2,15 [1,44;3,20], $p < 0,001$).

Da dieser Endpunkt aufgrund des Studiendesigns der Studie GS106 keine validen Rückschlüsse erlaubt, wird er in der Nutzenableitung nicht berücksichtigt (siehe 4.3.1.3.1.5).

Es wird **kein Zusatznutzen/ Schaden** abgeleitet.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,81 [0,33;1,99], $p = 0,641$).

Es wird **kein Zusatznutzen/ Schaden** abgeleitet.

Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4

Hinsichtlich unerwünschter Ereignisse Grad 3-4 besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,72 [0,32;1,58], p=0,406).

Es wird **kein Zusatznutzen/ Schaden** abgeleitet.

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Hinsichtlich Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: n.b., p=0,059).

Es wird **kein Zusatznutzen/ Schaden** abgeleitet.

Erkrankungen des Nervensystems (SOC)

Hinsichtlich Erkrankungen des Nervensystems (SOC) besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,54 [0,81;2,92], p=0,184).

Es wird **kein Zusatznutzen/ Schaden** abgeleitet.

Psychiatrische Erkrankungen (SOC)

Hinsichtlich psychiatrischer Erkrankungen (SOC) besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 2,66 [1,31;5,41], p=0,005) zuungunsten von FTC/RPV/TDF.

Rein formal besteht hier ein Schaden durch FTC/RPV/TDF. Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials der Erfassung der unerwünschten Ereignisse in dieser Studie und aufgrund der Tatsache, dass bei der patientenberichteten Erfassung unerwünschter Ereignisse hinsichtlich dieser Ereignisse kein Unterschied gefunden werden konnte, kann für diesen Endpunkt **kein Zusatznutzen/ Schaden** abgeleitet werden

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)

Hinsichtlich Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten FTC/RPV/TDF (OR [95%-KI]: 3,62 [1,67;7,83], p<0,001).

Es besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Alter (p=0,169). Demnach besteht in der Gruppe der <55-jährigen Patienten ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 4,43 [1,85;10,61], p<0,001). In der Gruppe der ≥55-jährigen Patienten besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,09 [0,16;7,31], p=0,929).

Rein formal besteht hier ein Schaden durch FTC/RPV/TDF. Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials der Erfassung der unerwünschten Ereignisse in dieser Studie und aufgrund der Tatsache, dass bei der patientenberichteten Erfassung unerwünschter Ereignisse hinsichtlich dieser Ereignisse kein Unterschied gefunden werden konnte, kann für diesen Endpunkt **kein Zusatznutzen/ Schaden** abgeleitet werden.

Gesamtfazit zum Zusatznutzen

Ziel einer antiretroviralen Therapie ist die dauerhafte Suppression der Viruslast unter die Nachweisgrenze von 50 Kopien/mL und damit die Unterdrückung infektionsbedingter Symptome, die Verminderung der Krankheitsprogression und die Rekonstitution des Immunsystems. Da Nebenwirkungen – insbesondere wenn sie den HIV-Infizierten hinsichtlich seiner Lebensqualität und/oder im Hinblick auf eine mögliche Stigmatisierung maßgeblich beeinträchtigen - einen erheblichen Einfluss auf die dringend notwendige hohe Therapieadhärenz und damit auch auf das Risiko von Resistenzen und virologischem Versagen haben, ist eine Minimierung der Nebenwirkungen einer antiretroviralen Therapie von großer Wichtigkeit für den dauerhaften Therapieerfolg [26-28].

Vor diesem Hintergrund ist es unabdingbar, eine für den Patienten optimale Therapie zusammenzustellen – entsprechend empfehlen alle nationalen und internationalen Leitlinien, die antiretrovirale Therapie nicht nur bei virologischem Versagen, sondern vor allem auch bei Nebenwirkungen und Adhärenzproblemen umzustellen. Dabei ist insbesondere von Bedeutung, wie relevant die Nebenwirkungen aus Sicht des Patienten selbst sind.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde anhand von patientenrelevanten und validen Endpunkten gezeigt, dass FTC/RPV/TDF in der Population der antiretroviral vorbehandelten Patienten nach Umstellung von einem Regime bestehend aus zwei NRTI im Kombination mit PI/r rein formal sowohl Vor- als auch Nachteile gegenüber der unveränderten Fortführung der bestehenden Therapie aufweist. Diese sind im Hinblick auf die Patientenrelevanz und Validität des Ergebnisses zu bewerten.

Grundsätzlich sind bei der Bewertung der vorliegenden Daten und der konsekutiven Nutzenableitung das Studiendesign und Design-immanente Bias im Hinblick auf die unerwünschten Ereignisse sowie die kurze Studiendauer zu berücksichtigen.

In der vorliegenden Studie wurden Patienten unter einem Regime bestehend aus zwei NRTI in Kombination mit PI/r entweder auf die Umstellung auf FTC/RPV/TDF oder SBR randomisiert. Dieses Studiendesign ist im Hinblick auf Untersuchungen zur Umstellung supprimierter Patienten üblich, und orientiert sich primär an der Grundvoraussetzung für die Umstellung supprimierter Patienten in der klinischen Praxis, nämlich der Sicherstellung der virologischen Suppression im Vergleich zur Fortführung der ursprünglichen Therapie. Während die Frage nach der virologischen Wirksamkeit mit der Studie hinreichend beantwortet wird, ergeben sich aus diesem Design verschiedene Bias hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse:

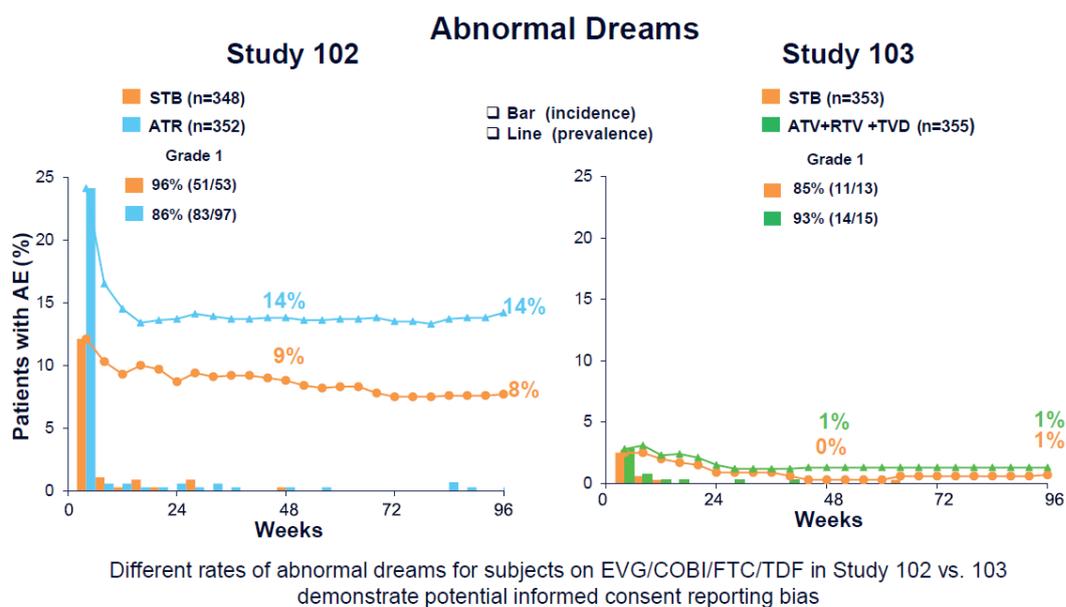
1. **Selektions-Bias:** Unerwünschte Ereignisse treten regelhaft gehäuft in einer anfänglichen Gewöhnungsphase nach dem Beginn einer neuen Therapie auf. Diese sind in den meisten Fällen mild und transient, so dass nach einer zeitlich begrenzten Anfangsphase keine oder nur wenige Nebenwirkungen berichtet werden. Bei länger anhaltenden und/oder beeinträchtigenden Nebenwirkungen mit einem potentiell negativen Einfluss auf die Adhärenz sollte die Therapie Leitlinien-gemäß umgestellt werden.

Bei Einschluss in die Studie GS106 waren die Patienten virologisch supprimiert und durchschnittlich über drei Jahre unter antiretroviraler Therapie; nahezu 80% der Patienten waren dabei über die gesamten drei Jahre unverändert mit ihrem bisher ersten antiretroviralen Regime vorbehandelt. Der Hauptgrund für die Studienteilnahme und damit den impliziten Wunsch nach einem Therapiewechsel war der Wunsch nach Therapievereinfachung (89,6% bzw. 85,5% der Patienten). Aktuelle Nebenwirkungen waren lediglich bei 8,5% der Patienten im FTC/RPV/TDF-Arm und 10,7% der Patienten im SBR-Arm Grund für eine Studienteilnahme; Probleme mit der Adhärenz wurden von nur 6,6% der Patienten im FTC/RPV/TDF-Arm und 4,4% der Patienten im SBR-Arm angegeben. Damit muss bei den hier eingeschlossenen Patienten nicht nur davon ausgegangen werden, dass die Therapie virologisch und immunologisch gut wirksam war, sondern auch, dass die Therapie grundsätzlich gut vertragen wurde und keine Adhärenz-Problematik vorlag. Damit liegt hier per se ein *Selektions-Bias* zuungunsten der Studienmedikation vor.

Dies wurde für andere Studien ähnlichen Designs bereits beschrieben - hier für die SWIFT-Studie zur Umstellung von 3TC/ABC auf FTC/TDF (jeweils in Kombination mit PI/r): “This finding is not unexpected as previous studies demonstrate an increase in certain adverse events when stable subjects are switched to a new therapy [4].”

2. **Reporting Bias:** Die Studie wurde in einem offenen Design durchgeführt: Es war den Patienten also bekannt, ob sie eine neue, ihnen unbekannte Therapie oder weiterhin die ursprüngliche, ihnen bekannte Therapie einnehmen. Da sich Patienten unter einer neuen Therapie naturgemäß deutlich intensiver und auch kritischer beobachten, liegt ein *Reporting Bias* hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse zuungunsten von FTC/RPV/TDF vor.

3. **Information Bias:** Ebenfalls zu berücksichtigen ist ein *Information Bias* durch die ärztliche Patientenaufklärung. Dieser lässt sich am Beispiel der abnormen Träume im Vergleich der Studien GS102 und Studie GS103 deutlich belegen [5]: In der Studie GS102 wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von EVG/COBI/FTC/TDF bei nicht-vorbehandelten Patienten mit EFV/FTC/TDF verglichen; in der identisch designten Studie GS103 war der Komparator ein Regime aus ATV/r+FTC/TDF. Entsprechend der Vergleichstherapie umfasste die Patientenaufklärung der Studie GS102 das potentielle Auftreten zentralnervöser Nebenwirkungen, darunter abnorme Träume. Die Patientenaufklärung in der Studie GS103 hingegen beinhaltete keine zentralnervösen Nebenwirkungen, da diese unter ATV/r+FTC/TDF keine Bedeutung haben. Vergleicht man Inzidenz und Prävalenz des Auftretens abnormer Träume in beiden Studien zeigen sich deutliche Unterschiede (siehe Abbildung 6): Während die Inzidenz abnormer Träume im EVG/COBI/FTC/TDF-Arm in der Studie GS102 zu Woche 96 bei 8% liegt, geben im EVG/COBI/FTC/TDF-Arm in der Studie GS103 lediglich 1% der Patienten das Vorliegen abnormer Träume an. Bei gleichem Studiendesign und gleichem Prüfrezime ist der deutliche Unterschied hier klar auf die Patientenaufklärung zurückzuführen.



Quelle: Shalit et al., 2013 [5]

Abbildung 6: Inzidenz und Prävalenz des Auftretens abnormer Träume in den Studien GS102 (EVG/COBI/FTC/TDF vs. EFV/FTC/TDF) und GS103 (EVG/COBI/FTC/TDF vs. ATV/r+FTC/TDF)

4. **Studiendauer/Beobachtungszeitraum:** Der von der Europäischen Zulassungsbehörde empfohlene Beobachtungszeitraum im Hinblick auf den primären Endpunkt (Viruslast unter der Nachweisgrenze) für nicht-vorbehandelte Patienten umfasst 48 Wochen; die Gesamtbeobachtungszeit sollte bei 96 Wochen liegen. Für antiretroviral vorbehandelte Patienten ohne virologisches Versagen gibt es keine speziellen Empfehlungen. Aufgrund der aktuellen Herangehensweise der Europäischen Zulassungsbehörde hinsichtlich der Gleichstellung von Patienten mit gleichem Resistenzstatus unabhängig vom Behandlungsstatus ist davon auszugehen, dass auch die empfohlenen Beobachtungszeiträume gleichzusetzen sind. Die kontrollierte Studienphase umfasste in der Studie GS106 lediglich 24 Wochen, insofern ist die Aussagekraft der Daten vor allem im Hinblick auf die Wahrscheinlichkeit des Nutzens/Schadens als begrenzt anzusehen (zur Begründung des Einschlusses siehe Abschnitt 4.2.2).

Dazu muss an dieser Stelle festgehalten werden, dass es für Umstellungsstudien im Grunde kein Design gibt, auf dessen Datenbasis sich valide Rückschlüsse auf das Nebenwirkungsprofil ableiten lassen: Ein Studiendesign mit einer klaren Umstellungsindikation als Einschlusskriterium wäre nicht nur ethisch fragwürdig – es ist nicht zu vertreten, einen Patienten mit einer Umstellungsindikation auf dem Regime zu belassen -, sondern würde zu einem Bias in umgekehrter Richtung, d. h. zugunsten der Prüfmedikation, führen.

Unter Berücksichtigung der genannten methodischen Aspekte lässt sich der Nutzen und Zusatznutzen von FTC/RPV/TDF wie folgt ableiten:

Hinsichtlich der virologischen Wirksamkeit sind bei der Interpretation des Snapshot-Algorithmus das virologische Ansprechen (Anteil Patienten mit Viruslast <50 Kopien/mL) und das virologische Versagen (Anteil Patienten mit Viruslast \geq 50 Kopien/mL) gleichermaßen zu berücksichtigen: Während FTC/RPV/TDF im Vergleich zu SBR im Hinblick auf das virologische Ansprechen nicht unterlegen ist, zeigt sich hinsichtlich des virologischen Versagens ein deutlicher Vorteil von FTC/RPV/TDF gegenüber SBR. Für die Aufrechterhaltung der virologischen Suppression als valides Surrogat für die Morbidität zeigt sich somit ein Hinweis auf eine Überlegenheit von FTC/RPV/TDF. Hinsichtlich der immunologischen Wirksamkeit konnte auf Basis der Veränderung der CD4-Zellzahl gezeigt werden, dass FTC/RPV/TDF im Vergleich zu SBR nicht unterlegen ist.

Hinsichtlich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von FTC/RPV/TDF. Aufgrund der beschriebenen methodischen Grundproblematik mit Selektions-, Reporting und Information Bias sowie zur Vermeidung der Doppelzählung (Erfassung und Berücksichtigung der SOCs) wird die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse zwar vollumfänglich berichtet, jedoch nicht in der Nutzenableitung berücksichtigt.

Hinsichtlich der klinischen Bedeutung und damit Patientenrelevanz der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse ist überdies anzumerken, dass trotz des gehäufteten Auftretens unerwünschter Ereignisse im FTC/RPV/TDF-Arm für die Therapieabbrüche aufgrund

unerwünschter Ereignisse kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen besteht. Sowohl die geringen Abbruchquoten als auch die Patientenzufriedenheit bestätigen sich in den Daten zu Woche 48.

Im Hinblick auf die Rate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und unerwünschter Ereignisse Grad 3-4 besteht im Übrigen ebenfalls kein Unterschied zwischen FTC/RPV/TDF und SBR.

Betrachtet man die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse auf Ebene der SOCs zeigt sich ausschließlich für psychiatrische Erkrankungen sowie Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen:

Die Prävalenz dieser Ereignisse ist dabei grundsätzlich sehr niedrig: So traten psychiatrische Ereignisse bei lediglich 48 (15,1%) Patienten im FTC/RPV/TDF-Arm im Vergleich zu 10 (6,3%) Patienten im SBR-Arm auf. Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes wurden bei 51 (16,1%) der Patienten unter FTC/RPV/TDF und 8 (5,0%) der Patienten unter SBR beobachtet. Zudem waren die Ereignisse in der überwiegenden Zahl der Fälle mild oder moderat.

Darüber hinaus ist der beschriebene Information Bias zu berücksichtigen: Die Patientenaufklärung umfasste als „übliche Nebenwirkungen“ in der hier vorliegenden Studie GS106 Depression (3,5%), Schlaflosigkeit (2,9%), Kopfschmerzen (2,6%), Leberwerterhöhungen (2,5%), Rash (2,2%), abnorme Träume, (1,5%), Magenschmerzen (1,3%), Müdigkeit (1,3%), Schlafstörungen (1,2%), verringerten Appetit (1,2%), und Nausea (1,2%) [6]. Diese Nebenwirkungen spiegeln sich in den berichteten unerwünschten Ereignissen auch bei den Erkrankungen des Nervensystems und den Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes teils deutlich wider: Hier waren die am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse Insomnie (5,0%) und Rash (1,9%) [7].

Dieser Information Bias ist im vorliegenden Fall aufgrund des offenen Studiendesigns vermutlich noch stärker ausgeprägt als bei einer doppelblinden Studie, da sich die Patienten unter einer neuen Medikation naturgemäß intensiver und kritischer beobachten als unter einer jahrelang bekannten Therapie. Dieses Phänomen wurde im Übrigen in verschiedenen Studien belegt und ist auch als „Nocebo“-Effekt bekannt.

In der Studie GS106 wurden auch patientenberichtete Endpunkte erfasst, denen bei der qualitativen Bewertung der quantitativ erfassten unerwünschten Ereignisse im Hinblick auf die Patientenrelevanz eine besonders wichtige Rolle zukommt:

In der Untersuchung der Therapiezufriedenheit der Patienten zeigte sich ein signifikanter Vorteil von FTC/RPV/TDF: So zeigte die Responderanalyse des HIVTSQ, dass die Patienten unter FTC/RPV/TDF zufriedener mit ihrer Behandlung sind als die Patienten unter SBR. In diesem Fragebogen wird unter anderem die Zufriedenheit mit dem Nebenwirkungsprofil abgefragt, des Weiteren bewerten die Patienten die Anforderungen, die die Therapie an sie stellt sowie die wichtige Integration der Therapie in den Alltag. Die genannten Faktoren

spielen eine elementare Rolle für die Adhärenz: Unabhängig von ihrer Ursache kann eine Unzufriedenheit mit der Therapie die Adhärenz negativ beeinflussen, und so Resistenzentwicklung mit konsekutivem Therapieversagen und allen negativen Konsequenzen auf das klinische Outcome zur Folge haben [8].

Des Weiteren wurde der HIVSI erhoben – der HIVSI ist ein HIV-spezifisches, patientenberichtetes Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand von 20 prädefinierten, unterschiedlichen Symptomen aus dem allgemeinbefindlichen, gastrointestinalen, dermatologischen und zentralnervösen Bereich. Die Patienteneinschätzung ist besonders wichtig, denn insbesondere vom Patienten als beeinträchtigend empfundene Nebenwirkungen können zu Nicht-Adhärenz oder selektiver Nicht-Adhärenz führen. Der Patient gibt im HIVSI einerseits an, ob er das spezifische Symptom erlebt hat, und bewertet andererseits, ob überhaupt und wenn ja, wie sehr ihn das Symptom tatsächlich gestört hat. Mittels HIVSI werden die rein quantitativ erfassten unerwünschten Ereignisse somit durch den Patienten selbst qualitativ beurteilt und im Hinblick auf ihre Patientenrelevanz bewertet.

Hier zeigten sich signifikante Vorteile von FTC/RPV/TDF im Vergleich zu SBR bei den gastrointestinalen Symptomen (Diarrhoe oder loser Stuhlgang sowie Blähungen, Schmerz oder Luft im Bauch) und dem die Libido betreffenden Item (Probleme beim Sex z. B. Verlust des Interesses oder fehlende Befriedigung). Hinzu kommt, dass sich die folgenden 13 der erfassten 20 Symptome unter Therapie mit FTC/RPV/TDF versus Baseline signifikant verbessert haben. ($p \leq 0,031$): Fatigue oder Energieverlust, Fieber, Schüttelfrost oder Schweißausbrüche, Gedächtnisprobleme, Übelkeit oder Erbrechen, Diarrhoe oder loser Stuhlgang, Gefühl der Traurigkeit, Niedergeschlagenheit oder Depression, Nervöses oder ängstliches Gefühl, Hautprobleme, z. B. Hautausschlag, Trockenheit oder Jucken, Kopfschmerzen, Blähungen, Schmerz oder Luft im Bauch, Muskel- oder Gelenkschmerzen, Probleme beim Sex, z. B. Verlust des Interesses oder fehlende Befriedigung, Probleme mit Gewichtsverlust oder Wasting-Syndrom.

Dabei ist insbesondere die Patienten-Bewertung der psychiatrischen und dermatologischen Symptome wichtig, für die sich bei der quantitativen Erfassung der unerwünschten Ereignisse signifikante Unterschiede zwischen FTC/RPV/TDF und SBR gezeigt haben. Entgegen des Ergebnisses zu den unerwünschten Ereignissen fanden sich bei der qualitativen Patientenbeurteilung für die Fragen zu den psychiatrischen und dermatologischen Ereignissen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen: Hinsichtlich des Symptoms „Einschlaf- oder Durchschlafstörungen“ zeigte sich in der Patienten-Wahrnehmung weder zu Baseline noch zu Woche 24 ein Unterschied zwischen FTC/RPV/TDF und SBR; die Symptome „Niedergeschlagenheit oder Depression“, resp. „Nervöses oder ängstliches Gefühl“ verbesserten sich signifikant im Vergleich zu Baseline. Das Symptom „Hautprobleme (Rash/Trockenheit/Juckreiz)“, bei dem sich zu Baseline kein Unterschied zwischen den Armen zeigte, hat sich unter FTC/RPV/TDF statistisch signifikant verbessert. Die scheinbar widersprüchlichen Ergebnisse aus der Erfassung der unerwünschten Ereignisse einerseits und der Patientenbeurteilung andererseits sind dabei vermutlich auf das

unterschiedliche Reporting und die Erfassungsmethodik zurückzuführen: 1. Während die unerwünschten Ereignisse auch auf Nachfrage und damit gewissermaßen „gestützt“ vom jeweiligen Studienarzt erfasst werden, war der Patient hinsichtlich der Patient-Reported Outcomes angehalten, die entsprechenden Bögen selbst für sich auszufüllen. 2. Während die unerwünschten Ereignisse kumuliert erfasst werden, zeigt der HIVSI einen „Snapshot“ der aktuellen Befindlichkeit und damit das deutlich patientenrelevantere Ergebnis. Darüber hinaus werden so die in der anfänglichen Gewöhnungsphase einer Therapie üblichen, aber für die Langzeittherapie irrelevanten Nebenwirkungen aus der Bewertung ausgeschlossen. Aufgrund der klinischen Irrelevanz des gefundenen Unterschiedes bei den SOC's Psychiatrische Erkrankungen und Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes ist für diese unerwünschten Ereignisse kein Schaden ableitbar. Ganz im Gegenteil zeigt die Patientenbeurteilung hier die klinischen Patientenvorteile von FTC/RPV/TDF deutlich.

Ableitung eines Gesamt-Zusatznutzens

Hinsichtlich der Ableitung des Gesamt-Zusatznutzen zeigen sich unter einer Behandlung mit FTC/RPV/TDF formal sowohl Vor- als auch Nachteile, die im Hinblick auf ihre Patientenrelevanz zu beurteilen und gegeneinander abzuwägen sind.

Es besteht ein deutlicher Vorteil für FTC/RPV/TDF hinsichtlich des virologischen Versagens (Snapshot). Ein Wiederanstieg der Viruslast über die Nachweisgrenze kann unter FTC/RPV/TDF somit häufiger vermieden werden als unter der Fortführung der Behandlung mit SBR, woraus sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** ableiten lässt

Im Hinblick auf die unerwünschten Ereignisse konnten rein quantitative Nachteile von FTC/RPV/TDF hinsichtlich psychiatrischer Erkrankungen sowie Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes beobachtet werden. Wie oben beschrieben, konnten diese Unterschiede in der Patientenbeurteilung zur subjektiven Wahrnehmung von unerwünschten Ereignissen mittels patientenberichteten Fragebogen nicht bestätigt werden – ganz im Gegenteil zeigte sich gerade bei diesen Symptomen eine Verbesserung unter FTC/RPV/TDF. Darüber hinaus besteht ein signifikanter Vorteil für FTC/RPV/TDF im Vergleich zu SBR hinsichtlich der Therapiezufriedenheit, in der sich auch die Zufriedenheit der Patienten mit dem aktuellen Regime hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils widerspiegelt – und dies in einem zuungunsten von FTC/RPV/TDF präselektierten Patienten Klientel, das hinsichtlich der Nebenwirkungen bereits mit seiner bestehenden Therapie zufrieden war. Hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse kann somit **kein Zusatznutzen** oder **Schaden** abgeleitet werden, während sich für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** im Hinblick auf die Therapiezufriedenheit sowie ein **Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden nicht quantifizierbaren Ausmaßes** im Hinblick auf die HIV- und ART-assoziierte Symptomatik zeigt.

Den abzuleitenden Zusatznutzen hinsichtlich des virologischen Versagens und der Patient-Reported Outcomes steht somit kein Schaden gegenüber - entsprechend wird hier insgesamt und unter Berücksichtigung des hoch verzerrenden Studiendesigns ein **Anhaltspunkt für**

einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für FTC/RPV/TDF nach Umstellung einer antiretroviralen Therapie bestehend aus zwei NRTI in Kombination mit PI/r im Vergleich zu SBR bei antiretroviral vorbehandelten Patienten abgeleitet. Eine antiretrovirale Therapie bestehend aus zwei NRTI in Kombination mit PI/r stellt eine therapeutische Option innerhalb der vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegten „individuellen antiretroviralen Therapie“ dar. Daten zu weiteren individuellen antiretroviralen Therapien existieren nicht; aufgrund der unüberschaubaren Anzahl möglicher Therapieoptionen innerhalb einer individuellen antiretroviralen Therapie steht generell außer Frage, dass eine multinationale, multizentrische randomisierte kontrollierte Studie (RCT), die einen Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels mit allen möglichen individuellen Therapien erlauben würde und auch für die Ableitung eines Zusatznutzens geeignet wäre, nicht realisierbar ist.

Tabelle 4-47: Gegenüberstellung von Zusatznutzen und Schaden von FTC/RPV/TDF im Vergleich zu SBR

Zusatznutzen durch FTC/RPV/TDF Format: Endpunkt Population: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des ZN	Schaden durch FTC/RPV/TDF Format: Endpunkt Population: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Schaden
<ul style="list-style-type: none"> • Virologisches Versagen (Snapshot) Gesamtpopulation: Hinweis auf beträchtlichen ZN • HIVTSQ Gesamtpopulation: Anhaltspunkt für geringen ZN • HIVSI Gesamtpopulation: Anhaltspunkt für geringeren Schaden (Ausmaß: nicht quantifizierbar) 	
RPV=Rilpivirin, FTC=Emtricitabin, TDF=Tenofoviridisoproxilfumarat, ZN=Zusatznutzen, HIVTSQ= HIV Treatment Satisfaction Questionnaire, HIVSI= HIV Symptom Index	

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 4-48: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion (Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1) und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1 RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI), Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

4.4.4 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden (Abschnitt 4.3), solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt.

Für diese Arzneimittel sind Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, im vorliegenden Abschnitt einzureichen. Dabei soll zunächst das Ausmaß des Zusatznutzens (in der Definition gemäß AM-NutzenV) begründet beschrieben werden. Unter Berücksichtigung des Ausmaßes des Zusatznutzens sollen Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, benannt werden. Weitere Abschnitte von Modul 4 können dabei nach Bedarf bearbeitet werden.

Beschreiben Sie begründet das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung der Kategorisierung gemäß AM-NutzenV. Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. Verweisen Sie, wo notwendig, auf weitere Abschnitte von Modul 4.

Nicht zutreffend.

Geben Sie auf Basis des Ausmaßes des Zusatznutzens 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 4-49: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens

Nicht zutreffend.

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 zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nichtrandomisierte 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.

Nicht zutreffend.

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 zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). 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 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). 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 2006¹⁵) 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 2006¹⁶) 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:

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

¹³ Burzykowski T (Ed.: *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁴ 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.

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

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

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.

Virologische Wirksamkeit

Aufgrund der großen Therapieerfolge, die mit der Einführung der hochwirksamen antiretroviralen Therapie einhergehen, wird die Erhebung von Endpunkten wie Morbidität und Mortalität in klinischen Studien zunehmend impraktikabel. Das Fortschreiten der Erkrankung kann durch die antiretrovirale Therapie stark verlangsamt werden, wodurch eine unverhältnismäßig lange Beobachtungszeit in klinischen Studien nötig wäre. Folglich ist es heutzutage üblich, Surrogatendpunkte einzusetzen, die aufgrund ihrer früheren Messbarkeit, eine wesentlich kürzere Studiendauer erlauben, um Aussagen zu Endpunkten wie Morbidität und Mortalität zu ermöglichen.

Wie bereits durch den G-BA und das IQWiG festgestellt, ist die Bedeutung der Viruslast als Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich unbestritten, und der primäre Endpunkt virologisches Ansprechen wird in der Gesamtschau der nachfolgend aufgeführten Argumente als ausreichend valider Surrogatparameter für den kombinierten Endpunkt „Aids-definierende Erkrankungen/ Tod“ eingeschätzt [11]: Als Gründe für die Einschätzung des Endpunktes Viruslast als valides Surrogat stützt sich das IQWiG auf folgende Punkte:

- Arzneimittelstudien, die auf die Reduzierung der Viruslast ausgerichtet waren, führten im Behandlungsalltag zu einer dramatischen Verbesserung der Prognose für HIV-Patienten hinsichtlich Überleben und Ausbruch der Erkrankung.
- Das biologische Modell ist plausibel.
- Die Korrelation zwischen der individuellen Veränderung der Viruslast und dem Risiko für Aids-definierende Erkrankungen/ Tod ist sehr deutlich [12].
- Auch Daten auf Studienebene (Meta-Regressionen) widersprechen dieser Assoziation nicht, auch wenn eine klare Korrelation zwischen den Effekten auf das Surrogat und den Effekten auf den patientenrelevanten Endpunkt „Aids-definierende Erkrankungen/ Tod“ kaum gegeben ist. Bei diesen Studien wird der Zusammenhang wahrscheinlich durch den Einschluss vieler Nichtunterlegenheitsstudien (nahe am Nullpunkt) verwässert. Aus diesem Grund kann das Ausmaß des Zusatznutzens für den kombinierten Endpunkt „Aids-definierende Erkrankungen/ Tod“ auf Basis des Surrogats nicht quantifiziert werden.

Dieser Einschätzung wird hier gefolgt und dementsprechend stellt der Endpunkt „Virologisches Ansprechen“ ein ausreichend valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt „Aids-definierende Erkrankungen/ Tod“ dar.

Da der als primär relevant betrachtete Algorithmus zur Bestimmung der virologischen Wirksamkeit (Snapshot) lediglich einen einzelnen und damit unbestätigten Datenpunkt in einem vorgeschriebenen Datenfenster berücksichtigt, wird zur vollständigen validen

Abschätzung nicht nur der Parameter virologisches Ansprechen (Viruslast <50 Kopien/mL), sondern auch der Parameter virologisches Versagen (Viruslast \geq 50 Kopien/mL) betrachtet und eingeschlossen. Dies kann an folgendem Beispiel leicht verdeutlicht werden:

	A (n=100)	B (n=100)	
Erfolg	80	80	p=ns
Versagen	2	12	p<0,05
Keine Daten	18	8	
n=Anzahl; ns=nicht signifikant			

Der Einschluss nur eines Parameters (Ansprechen) kann somit kein vollständiges Bild über die Wirksamkeit einer antiretroviralen Therapie liefern. Insofern sind sowohl das virologische Ansprechen als auch das virologische Versagen für eine valide Beurteilung als relevant einzustufen.

Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl)

Die absolute CD4-Zellzahl ist das Surrogat für den immunologischen Status und der primäre Indikator für den Therapiebeginn; die Veränderung der CD4-Zellzahl unter Therapie zeigt das immunologische Ansprechen. Neben dem virologischen Ansprechen, erfasst durch die Viruslast, sollte auch immer die CD4-Zellzahl untersucht und bewertet werden. Dies wird auch vom G-BA so empfohlen [14]:

„Der Einsatz von Surrogat-Parametern, die eine zeitnahe Bewertung des Krankheitsverlaufes ermöglichen, ist daher unumgänglich. Als Surrogatparameter zur Therapie HIV-Infizierter bewährt und etabliert sind die HI-Viruslast als Maß der Virusreplikation und die CD4-Zellzahl als Maß der ("quantitativen") Funktion des Immunsystems [...].“

Demnach werden die HI-Viruslast („...als Maß der Virusreplikation...“), wie auch die CD4-Zellzahl („...als Maß der ["quantitativen"] Funktion des Immunsystems...“) vom G-BA als valide Surrogatparameter eingestuft.

Auch die EMA stuft den Endpunkt CD4-Zellzahl als valides Surrogat ein, und empfiehlt eine gleichzeitige Erfassung von HI-Viruslast und CD4-Zellzahl [15]:

„Since the introduction of Highly Active Anti-retroviral Therapy (HAART = ART in this document), viral load and CD4+ T-cell counts have been generally accepted as surrogate markers for efficacy in studies with anti-retroviral agents. [...].“

„Effects on the CD4+ T-cell count should always be documented. [...].“

Gemäß FDA sollte die Erfassung der CD4-Zellzahl gemeinsam mit der HI-Viruslast, und ggf. den CDC Klasse C Ereignissen, erfolgen:

„Analyses evaluating changes over time in CD4 cell counts should accompany the analyses of HIV RNA. Clinical endpoint data (CDC class C events) should also be collected, analyzed, and submitted with the NDA. However, the frequency of such events is likely to be low particularly over a 24-week time period.“

Marschner et al. [16] untersuchten den Zusammenhang zwischen HI-Viruslast bzw. CD4-Zellzahl und Krankheitsprogression. Dabei zeigte sich, dass ein Anstieg der CD4-Zellzahl versus Baseline um 100 Zellen/ μ L bis Woche 24 mit einem 60% geringeren Risiko einer Krankheitsprogression verbunden ist (95%-KI: 51%-64%, $p < 0,001$).

In einer Meta-Analyse von 15 Studien zeigen Hill et al. [17] einen signifikanten Zusammenhang zwischen der durchschnittlichen Veränderung von CD4-Zellzahl und patientenrelevanten Endpunkten wie Aids-definierende Erkrankungen/Tod.

Die resultierende Korrelation zwischen Behandlungseffekt auf CD4-Zellzahl und klinischem Nutzen zeigt Abbildung 7: Behandlungen, die einen größeren Anstieg der CD4-Zellzahl bedingen, zeigen eine höhere Reduktion der Rate an klinischer Progression. Mit zwei Ausnahmen zeigen alle Studien einen Anstieg der CD4-Zellzahl zusammen mit einem klinischen Vorteil; das Ausmaß des klinischen Vorteils war assoziiert mit dem Anstieg der CD4-Zellzahl.

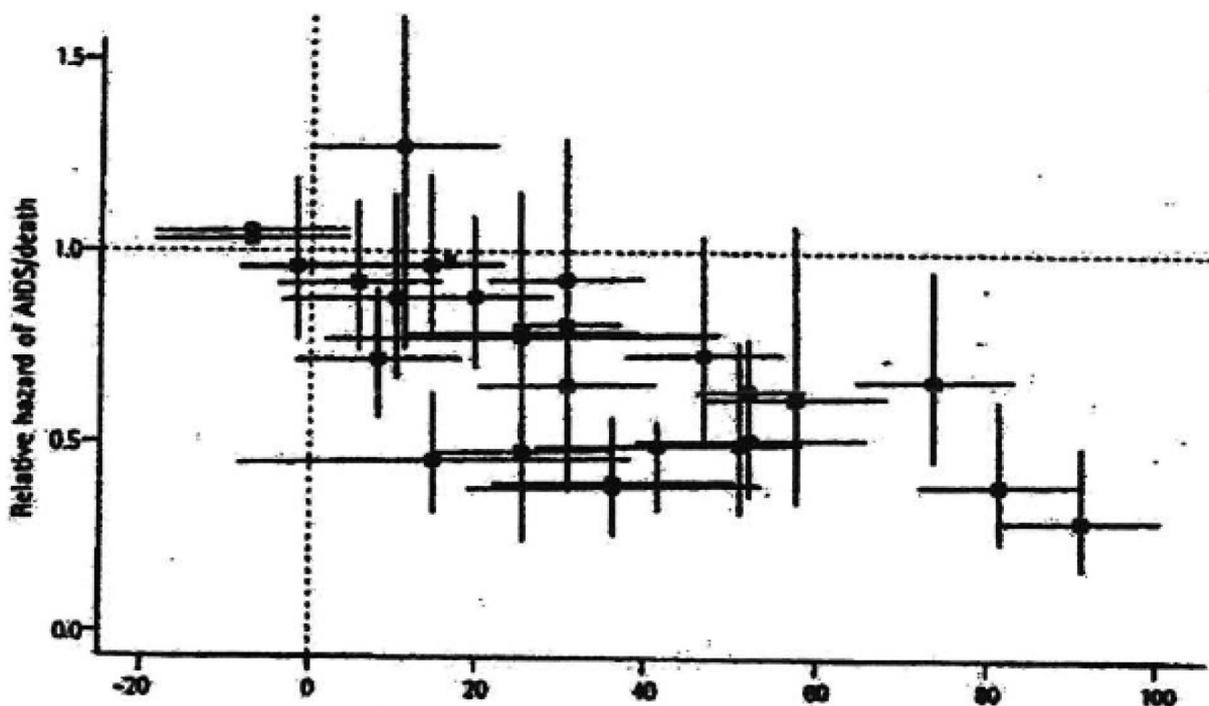


Abbildung 7: Relation zwischen Veränderung der CD4-Zellzahl und der Hazard für klinische Ereignisse (Aids/Tod) [17]

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 Datenquellen auf.

GS-US-264-0106

24 Wochen

A Phase 3 Randomized, Open-Label Study to Evaluate Switching from Regimens Consisting of a Ritonavir-boosted Proteaseinhibitor and Two Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors to Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (FTC/RPV/TDF) Fixed-dose Regimen in Virologically-Suppressed, HIV-1 Infected Patients

Quellen:

- Studienbericht [37]
- Registereintrag [35, 36]
- Post-hoc Analysen [7, 41, 49-57]

4.7 Referenzliste

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie in Modul 4 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

- [1] Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2013-B-064. Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil zur Behandlung der HIV-Infektion bei antiretroviral vorbehandelten, virologisch supprimierten erwachsenen Patienten ohne virologisches Versagen in der Vorgeschichte. 2013. 28.08.2013.
- [2] Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 – Emtricitabin, Rilpivirin, Tenofovirdisoproxil. 2012. 05.07.2012.
- [3] Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil). Stand der Information: Dezember 2013 - markierte Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1. 2013.
- [4] Campo R, DeJesus E, Bredeek UF, Henry K, Khanlou H, Logue K, et al. SWIFT: prospective 48-week study to evaluate efficacy and safety of switching to emtricitabine/tenofovir from lamivudine/abacavir in virologically suppressed HIV-1 infected patients on a boosted protease inhibitor containing antiretroviral regimen. Clin Infect Dis. 2013 Jun;56(11):1637-45.
- [5] Shalit P, Gallant J, Mills A, Crofoot G, Nguyen T, Liu H, et al. Long-Term Tolerability of Elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF Compared to Efavirenz/emtricitabine/tenofovir DF or Ritonavir-Boosted Atazanavir Plus Emtricitabine/tenofovir DF in Treatment-Naive HIV-1-Infected Subjects. Poster

- Number H-671. 53rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC); Denver, CO, USA. 2013.
- [6] Gilead Sciences Inc. Subject Information and Informed Consent and Authorization Form. 2011.
- [7] Gilead Sciences Inc. Treatment-emergent adverse events at week 24. 2012.
- [8] Sethi AK, Celentano DD, Gange SJ, Moore RD, Gallant JE. Association between adherence to antiretroviral therapy and human immunodeficiency virus drug resistance. *Clin Infect Dis*. 2003 Oct 15;37(8):1112-8.
- [9] European Medicines Agency. Guideline on the Clinical Development of Medicinal Products for the Treatment of HIV Infection. Draft. EMEA/CPMP/EWP/633/02; Rev 3. 2013.
- [10] Deeks JJ, Higgins JPT, on behalf of the Statistical Methods Group of The Cochrane Collaboration. Statistical algorithms in Review Manager 5. 2010. URL: <http://ims.cochrane.org/revman/documentation> (aufgerufen am: 19.11.2013).
- [11] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Rilpivirin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 127. 2012.
- [12] Hughes MD. The evaluation of surrogate endpoints in practice: experience in HIV. In: Burzykowski T, Molenberghs G, Buyse M, Hrsg. The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005. S. 295-321.
- [13] Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry. Human Immunodeficiency Virus-1 Infection: Developing Antiretroviral Drugs for Treatment 2013. URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM355128.pdf> (aufgerufen am: 19.11.2013).
- [14] Gemeinsamer Bundesausschuss. HIV-Resistenztestung. Unterausschuss „Ärztliche Behandlung“ des Gemeinsamen Bundesausschusses, 2004.
- [15] European Medicines Agency. Guideline on the Clinical Development of Medicinal Products for the Treatment of HIV Infection. EMEA/CPMP/EWP/633/02. 2008.
- [16] 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 Jan;177(1):40-7.
- [17] Hill AM, DeMasi R, Dawson D. Meta-analysis of antiretroviral effects on HIV-1 RNA, CD4 cell count and progression to AIDS or death. *Antiviral therapy*. 1998;3(3):139-45.
- [18] Woodcock A, Bradley C. Validation of the HIV treatment satisfaction questionnaire (HIVTSQ). *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2001;10(6):517-31.
- [19] Woodcock A, Bradley C. Validation of the revised 10-item HIV Treatment Satisfaction Questionnaire status version and new change version. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2006 Sep-Oct;9(5):320-33.
- [20] Benzie AA, Bansi LK, Sabin CA, Portsmouth S, Hill T, Johnson M, et al. Increased duration of viral suppression is associated with lower viral rebound rates in patients with previous treatment failures. *Aids*. 2007 Jul 11;21(11):1423-30.
- [21] Mocroft A, Ruiz L, Reiss P, Ledergerber B, Katlama C, Lazzarin A, et al. Virological rebound after suppression on highly active antiretroviral therapy. *Aids*. 2003 Aug 15;17(12):1741-51.

- [22] Smith CJ, Phillips AN, Dauer B, Johnson MA, Lampe FC, Youle MS, et al. Factors associated with viral rebound among highly treatment-experienced HIV-positive patients who have achieved viral suppression. *HIV Med.* 2009 Jan;10(1):19-27.
- [23] Bae JW, Guyer W, Grimm K, Altice FL. Medication persistence in the treatment of HIV infection: a review of the literature and implications for future clinical care and research. *Aids.* 2011 Jan 28;25(3):279-90.
- [24] Justice AC, Holmes W, Gifford AL, Rabeneck L, Zackin R, Sinclair G, et al. Development and validation of a self-completed HIV symptom index. *Journal of clinical epidemiology.* 2001 Dec;54 Suppl 1:S77-90.
- [25] Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil). Stand der Information: Dezember. 2013.
- [26] Atkinson MJ, Petrozzino JJ. An evidence-based review of treatment-related determinants of patients' nonadherence to HIV medications. *AIDS patient care and STDs.* 2009 Nov;23(11):903-14.
- [27] Lenzi L, Wiens A, Pontarolo R. Evaluation of adverse events associated with antiretroviral therapy and the relationship to treatment adherence. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics.* 2013 Feb;51(2):141-6.
- [28] Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. 2013. URL: <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf> (aufgerufen am: 02.09.2013).
- [29] Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG). Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion. AWMF-Register-Nr.: 055-001. Version 04_2012.2 vom 22. Februar. 2012. URL: <http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/LL%20ART%20aktuell.pdf> (aufgerufen am: 02.09.2013).
- [30] Lange S, Thomas Kaiser T, Beatrice-Schüler Y, Skipka G, Volker Vervölgyi V, Wieseler B. Bewertung der klinischen Relevanz bei der Nutzenbewertung. Ein formalisiertes Vorgehen zur Bewertung der Relevanz von Gruppenunterschieden auf Skalen. 2010. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_im_Dialog_2010_Stefan_Lange.pdf (aufgerufen am: 30.09.2013).
- [31] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden Version 4.0. 2011. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf (aufgerufen am: 30.09.2013).
- [32] Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *Bmj.* 2003 Sep 6;327(7414):557-60.
- [33] Higgins JP, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* 2008.
- [34] Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2012-B-063. Kombination Elvitegravir und Cobicistat und Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei antiretroviral nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten. 2013 21.02.2013.

- [35] ClinicalTrials.gov NCT01252940. A Phase 3 Randomized, Open Label Study to Evaluate Switching From Regimens Consisting of a Ritonavir-boosted Protease Inhibitor and Two Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors to Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (FTC/RPV/TDF) Fixed-dose Regimen in Virologically Suppressed, HIV-1 Infected Patients. 2013 [30.10.2013]; Verfügbar unter: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01252940>.
- [36] ICTRP EUCTR2010-023178-37-GB. A Phase 3 Randomized, Open Label Study to Evaluate Switching from Regimens Consisting of a Ritonavir-boosted Protease Inhibitor and Two Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors to Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (FTC/RPV/TDF) Fixed-dose Regimen in Virologically Suppressed, HIV-1 Infected Patients. 2013 [30.10.2013]; Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-023178-37-GB>.
- [37] Gilead Sciences Inc. A Phase 3 Randomized, Open-Label Study to Evaluate Switching from Regimens Consisting of a Ritonavir-boosted Protease Inhibitor and Two Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors to Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (FTC/RPV/TDF) Fixed-dose Regimen in Virologically-Suppressed, HIV-1 Infected Patients. Week 48 Clinical Study Report. GS-US-264-0106. Gilead Sciences, Inc, 2012 01 November 2012.
- [38] Chen RY, Westfall AO, Mugavero MJ, Cloud GA, Raper JL, Chatham AG, et al. Duration of highly active antiretroviral therapy regimens. Clin Infect Dis. 2003 Sep 1;37(5):714-22.
- [39] Hoffmann C, Rockstroh JK, Hrsg. HIV 2013/2014. www.hivbuch.de: Medizin Fokus Verlag; 2013.
- [40] The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC). Durability of first ART regimen and risk factors for modification, interruption or death in HIV-positive patients starting ART in Europe and North America 2002-2009. Aids. 2013 Mar 13;27(5):803-13.
- [41] Gilead Sciences Inc. Subject discontinuation and primary reason at week 24. 2012.
- [42] Mills AM, Nelson M, Jayaweera D, Ruxrungtham K, Cassetti I, Girard PM, et al. Once-daily darunavir/ritonavir vs. lopinavir/ritonavir in treatment-naive, HIV-1-infected patients: 96-week analysis. Aids. 2009 Aug 24;23(13):1679-88.
- [43] Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, Chetchotisakd P, Corral J, David N, et al. Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naive HIV-1-infected patients: 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study. Lancet. 2008 Aug 23;372(9639):646-55.
- [44] Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, Chetchotisakd P, Corral J, David N, et al. Once-daily atazanavir/ritonavir compared with twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naive HIV-1-infected patients: 96-week efficacy and safety results of the CASTLE study. J Acquir Immune Defic Syndr. 2010 Mar;53(3):323-32.
- [45] Ortiz R, Dejesus E, Khanlou H, Voronin E, van Lunzen J, Andrade-Villanueva J, et al. Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naive HIV-1-infected patients at week 48. Aids. 2008 Jul 31;22(12):1389-97.

- [46] Behrens G, Maserati R, Rieger A, Domingo P, Abel F, Wang H, et al. Switching to tenofovir/emtricitabine from abacavir/lamivudine in HIV-infected adults with raised cholesterol: effect on lipid profiles. *Antiviral therapy*. 2012;17(6):1011-20.
- [47] Moyle G, Orkin C, Fisher M, Dhar J, Anderson J, Ewan J, et al. Switching to Atripla® (EFV/FTC/TDF) from ABC/3TC FDC (Kivexa®/Epzicom®) + Efavirenz (EFV) Improves Lipid Levels Towards NCEP Recommendations: Primary Endpoint Results of a 24-week Randomised Study. Poster Number THPE0133. XVIII International AIDS Conference, July 18-23; Vienna, Austria. 2010.
- [48] Ryom L., Mocroft A., Kirk O, Ross M, Reiss P, El-Sadr W, et al. Predictors of Advanced Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in HIV-Positive Persons in D:A:D. Poster No. 810. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2013); Copenhagen. 2013.
- [49] Gilead Sciences Inc. Ad hoc analysis of virologic outcomes at weeks 24. 2013.
- [50] Gilead Sciences Inc. Ad hoc analysis of adverse events by System Organ Class at week 24. 2013.
- [51] Gilead Sciences Inc. Ad hoc analysis of HIV Treatment Satisfaction Questionnaire at week 24. 2013.
- [52] Gilead Sciences Inc. Ad hoc analysis of HIV Symptom Index at week 24. 2013.
- [53] Gilead Sciences Inc. Ad hoc analysis of adverse events: overall summary at week 24. 2013.
- [54] Gilead Sciences Inc. Subgroup analysis by age at week 24. 2013.
- [55] Gilead Sciences Inc. Subgroup analysis by gender at week 24. 2013.
- [56] Gilead Sciences Inc. Subgroup analysis by prior TDF usage at week 24. 2013.
- [57] Gilead Sciences Inc. Subgroup analysis by prior LPV usage at week 24. 2013.
- [58] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovir – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 125. 2012.
- [59] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Elvitegravir-Fixkombination – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 191. 2013.
- [60] National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). Division of AIDS Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events. Version 1.0, December, 2004; Clarification August 2009. 2009. URL: http://rsc.tech-res.com/Document/safetyandpharmacovigilance/Table_for_Grading_Severity_of_Adult_Pediatric_Adverse_Events.pdf (aufgerufen am: 20 November 2013).
- [61] Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG). Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion, konsentiert Version vom 4.3.2010. 2010. URL: http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/Leitlinien_28-05-2010_V_late.pdf (aufgerufen am: 19.11.2013).
- [62] European AIDS Clinical Society (EACS). Guidelines Version 5.3. 2011. URL: (aufgerufen am:
- [63] Thompson MA, Aberg JA, Hoy JF, Telenti A, Benson C, Cahn P, et al. Antiretroviral Treatment of Adult HIV Infection: 2012 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *Jama*. 2012 Jul 25;308(4):387-402.
- [64] Palella F, Tebas P, Gazzard B, Ruane P, Shamblaw D, Flamm J, et al. SPIRIT Study: Switching boosted PI to Rilpivirine In Combination with Truvada as a Single-Tablet Regimen Week 24 Results. Abstract Number: TUAB0104. XIX International AIDS Conference 2012.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene bibliografische Literaturrecherche an, und zwar einzeln für jede Datenbank. 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. Geben Sie zusätzlich an, für welchen Abschnitt von Modul 4 die Suche durchgeführt wurde.

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁷] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
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

¹⁷ 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.

Suche nach RCT und CT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Literaturrecherche wird in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials) durchgeführt, wobei für jede einzelne Datenbank eine sequentielle, individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt wird. Es wird weder eine Sprach- noch eine Jahreseinschränkung vorgenommen.

Für die Suche wird die Plattform OVID verwendet.

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	08.11.2013
Zeitsegment	1947 to 2013 November 07
Suchfilter	keiner verwendet

Tabelle 4-50: Ovid: Suchstrategie EMBASE 1947 to 2013 November 07

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Acquired Immunodeficiency Syndrome/ or exp HIV Infections/ or exp HIV/	359423
2	(acquir* immun* syndrom* or acquir* immun* deficienc* syndrom* or HIV* or human* immun* or immun* vir* or erwor* immun*).mp.	419118
3	1 or 2	420956
4	(adult* or erwachs*).mp.	5210135
5	3 and 4	121295
6	500287-72-9.rn.	564
7	(TMC278 or TMC-278 or HY10574 or HY-10574 or R278474 or R-278474 or R314585 or R-314585 or GS9634* or GS-9634* or J05AG05).mp.	247
8	(rilpivirin* and emtricitabin* and tenofovir disoproxil*).mp.	263
9	(RPV and TDF and FTC).mp.	33
10	(rilpivirin* or eviplera or complera).mp.	682
11	6 or 7 or 8 or 9 or 10	686
12	5 and 11	84

Datenbankname MEDLINE(R) without Revisions
Suchoberfläche Ovid
Datum der Suche 08.11.2013
Zeitsegment 1946 to October Week 5 2013
Suchfilter keiner verwendet

Tabelle 4-51: Ovid: Suchstrategie MEDLINE(R) without Revisions 1946 to October Week 5 2013

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Acquired Immunodeficiency Syndrome/ or exp HIV Infections/ or exp HIV/	247052
2	(acquir* immun* syndrom* or acquir* immun* deficienc* syndrom* or HIV* or human* immun* or immun* vir* or erwor* immun*).mp.	300304
3	1 or 2	304876
4	(adult* or erwachs*).mp.	4240016
5	3 and 4	101362
6	500287-72-9.rn.	94
7	(TMC278 or TMC-278 or HY10574 or HY-10574 or R278474 or R-278474 or R314585 or R-314585 or GS9634* or GS-9634* or J05AG05).mp.	42
8	(rilpivirin* and emtricitabin* and tenofovir disoproxil*).mp.	15
9	(RPV and TDF and FTC).mp.	4
10	(rilpivirin* or eviplera or complera).mp.	133
11	6 or 7 or 8 or 9 or 10	138
12	5 and 11	26

Datenbankname Cochrane
EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials
Suchoberfläche Ovid
Datum der Suche 08.11.2013
Zeitsegment 1991 to October 2013
Suchfilter kein Filter

Tabelle 4-52: Ovid: Suchstrategie Cochrane 1991 to October 2013

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Acquired Immunodeficiency Syndrome/ or exp HIV Infections/ or exp HIV/	6364
2	(acquir* immun* syndrom* or acquir* immun* deficienc* syndrom* or HIV* or human* immun* or immun* vir* or erworbt* immun*).mp.	9700
3	1 or 2	9813
4	(adult* or erwachs*).mp.	283159
5	3 and 4	6209
6	[500287-72-9.rn.]	0
7	(TMC278 or TMC-278 or HY10574 or HY-10574 or R278474 or R-278474 or R314585 or R-314585 or GS9634* or GS-9634* or J05AG05).mp.	9
8	(rilpivirin* and emtricitabin* and tenofovir disoproxil*).mp.	2
9	(RPV and TDF and FTC).mp.	0
10	(rilpivirin* or eviplera or complera).mp.	11
11	6 or 7 or 8 or 9 or 10	16
12	5 and 11	8

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die in Abschnitt 4.2.3.3 beschriebene Suche in Studienregistern an, und zwar einzeln für jedes Studienregister. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. *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. Geben Sie zusätzlich an, für welchen Abschnitt von Modul 4 die Suche durchgeführt wurde.

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

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

Die Suche nach registrierten Studien mit FTC/RPV/TDF zur Behandlung von Erwachsenen mit HIV-1-Infektion (Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1) und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI), Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind, erfolgte anhand spezifischer Stichwörter. Die Suchen wurden über die jeweilige „Advanced Search“-Funktion der unten aufgeführten Studienregister durchgeführt.

Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil (FTC/RPV/TDF)

Die Suche wurde für Abschnitt 4.3.1.1.3 durchgeführt.

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	04.11.2013
Suchstrategie	All [Recruitment Status] AND rilpivirine OR RPV OR TMC-278 [Intervention] AND acquired immunodeficiency syndrome OR hiv infection [Condition]
Treffer	44

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	04.11.2013
Suchstrategie	rilpivirine OR RPV OR TMC-278 OR edurant OR eviplera [Intervention] AND acquired immunodeficiency syndrome OR hiv infection [Condition] AND All [Recruitment Status]
Treffer	44

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund

Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds auf.

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der abgebrochenen Studien

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle die abgebrochenen Studien aus dem durch die verschiedenen Suchschritte in Abschnitt 4.3.1.1 identifizierten Studienpool.

Tabelle 4-53 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

Anhang 4-E: Liste der laufenden Studien

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle die laufenden Studien aus dem durch die verschiedenen Suchschritte in Abschnitt 4.3.1.1 identifizierten Studienpool.

Tabelle 4-54 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
nicht zutreffend						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
GS-US-264-0106	ja	ja	nein	ja [37]	ja [35, 36]	nein
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor ist oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt ist. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

Anhang 4-F: 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 4-55 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 Tabelle 4-55). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-55 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-55 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GS-US-264-0106

Itema	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Phase-III-Studie zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit der Umstellung virologisch supprimierter, HIV-1-infizierter Erwachsener von einem Regime bestehend aus PI/r und zwei NRTI auf das STR FTC/RPV/TDF. Primäre Analyse war eine Untersuchung der Nichtunterlegenheit (12%-Grenze) hinsichtlich Wirksamkeit von FTC/RPV/TDF im Vergleich zu SBR
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, multizentrische, parallele Open Label-Studie Zuteilungsverhältnis: 2:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Das ursprüngliche Studienprotokoll vom 29. September 2010 wurde nicht geändert.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <p>Patienten, die sämtliche der nachfolgend aufgeführten Einschlusskriterien erfüllten, eigneten sich für die Teilnahme an der Studie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ In der Lage, die vor Studienbeginn einzuholende schriftliche Einverständniserklärung zu verstehen und zu unterschreiben. ▪ Derzeitiger Erhalt einer kontinuierlichen antiretroviralen Therapie mit einem PI/r und zwei NRTI für ≥ 6 Monate vor Screening. ▪ Plasma HIV-1-RNA-Konzentrationen (mindestens zwei Messungen) unter der Nachweisgrenze (entsprechend des lokal eingesetzten Testessays) für ≥ 6 Monate vor Screening und mit HIV-1 RNA < 50 Kopien/mL zu Screening. ▪ Unter ihrer ersten oder zweiten antiretroviralen Therapie; sofern es sich um die zweite Therapie handelte, durften die Patienten zum Zeitpunkt der Umstellung der initialen antiretroviralen Therapie keine messbare Viruslast von HIV-1 RNA > 50 Kopien/mL, und nach dem erstmaligen Erreichen von < 50 Kopien HIV-1 RNA/mL auch nie zwei aufeinanderfolgende ≥ 50 Kopien HIV-1 RNA/mL gehabt haben. ▪ Keine vorherige Einnahme zugelassener oder experimenteller NNRTI von jeglicher Dauer. ▪ Genotypbestimmung vor der initialen antiretroviralen Therapie und ohne bekannte Resistenz gegenüber jeglichen in der Studie

Itema	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>verwendeten Wirkstoffen zu keinem vorhergehenden Zeitpunkt einschließlich, aber nicht beschränkt auf die Reverse-Transkriptase (RT)-Resistenzmutationen K65R, K101E/P, E138G/K/R/Q, Y181C/I/V, M184V/I oder H221Y.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Unauffälliges Elektrokardiogramm (und falls doch auffällig vom Prüfarzt als klinisch nicht signifikant eingestuft). ▪ Aspartat-Aminotransferase und Alanin-Aminotransferase \leq das 5-Fache der oberen Grenze des Normbereichs (engl. <i>upper limit of the normal range</i>, ULN). ▪ Gesamtbilirubin $\leq 1,5$ mg/dL, oder Normwert des direkten Bilirubins. ▪ Angemessene hämatologische Funktion (absolute Neutrophilenzahl $\geq 1.000/\text{mm}^3$, Thrombozyten $\geq 50.000/\text{mm}^3$ und Hämoglobin $\geq 8,5$ g/dL). ▪ Serumamylase \leq das 5-Fache der ULN (Patienten mit Serumamylase $>$ das 5-Fache der ULN eigneten sich, wenn die Serumlipase \leq das 5-Fache der ULN betrug). ▪ Angemessene Nierenfunktion gemäß Schätzung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) auf ≥ 70 mL/min anhand der <i>Cockcroft-Gault-Formel</i>: Männlich: $(140 - \text{Alter in Jahren}) \times (\text{Gewicht in kg}) = \text{Kreatinin-Clearance (Cl}_{cr})$ (ml/min) 72 x (Serumkreatinin in mg/dl) Weiblich: $(140 - \text{Alter in Jahren}) \times (\text{Gewicht in kg}) \times 0,85 = \text{Kreatinin-Clearance (Cl}_{cr})$ (ml/min) 72 x (Serumkreatinin in mg/dl) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gebärfähige Frauen (wie im Studienprotokoll definiert [Anhang 16.1.1]) mussten zustimmen, für den Zeitraum ab Screening über den gesamten Studienverlauf und für 30 Tage nach der Verabreichung der letzten Studienmedikation, hochwirksame Kontrazeptionsmethoden (zwei verschiedene Formen, von denen eine eine wirksame Barrieremethode sein musste, oder der Partner musste vasktomiert sein) anzuwenden. <ul style="list-style-type: none"> - Weibliche Patienten, die hormonelle Kontrazeptiva zur Schwangerschaftsverhütung anwendeten, mussten dieselbe Methode für mindestens drei Monate vor der ersten Studienmedikation angewendet haben. - Weibliche Patienten, deren Menstruation vor < 12 Monaten endete, oder deren Konzentration des follikelstimulierenden Hormons im Serum nicht innerhalb der postmenopausalen Range lag, mussten ihr Einverständnis zur Verwendung hochwirksamer Kontrazeptionsmethoden erklären. ▪ Männliche Patienten mussten ihr Einverständnis damit erklären, hochwirksame Kontrazeptionsmethoden bei heterosexuellem Geschlechtsverkehr vom Zeitpunkt des Screenings über den gesamten Verlauf der Studie und für 30 Tage nach der Verabreichung der letzten Studienmedikation zu verwenden. Eine hochwirksame Kontrazeptionsmethode war definiert als

Itema	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>zwei verschiedene Formen der Kontrazeption, von denen eine eine wirksame Barrieremethode sein musste, oder der Patient durfte nicht heterosexuell aktiv sein, musste sexuell abinent leben oder vasktomiert sein.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter ≥ 18 Jahre ▪ Lebenserwartung ≥ 1 Jahr <p>Ausschlusskriterien</p> <p>Patienten, für die jegliches der folgenden Ausschlusskriterien zutraf, durften nicht in die Studie eingeschlossen werden (oder konnte von der Studie ausgeschlossen werden):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Als neu erworbenes Immunschwachesyndrom (engl. <i>acquired immunodeficiency syndrome</i>, AIDS) definierter Zustand (mit Ausnahme von CD4+-Zellzahl und/oder CD4+(%)), welcher innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening diagnostiziert wurde ▪ Stillende Frauen ▪ Gebärfähige Frauen mit positiven Serum-Schwangerschaftstestergebnis ▪ Nachgewiesene oder vermutete Hepatitis in den vergangenen 30 Tagen vor Eintritt in die Studie ▪ Alkohol- oder Substanzmissbrauch nach Beurteilung des Prüfarztes, welcher die Compliance des Patienten möglicherweise beeinträchtigen könnte ▪ Maligne Erkrankung in der Patientengeschichte innerhalb der vergangenen fünf Jahre (vor dem Screening) oder andauernde maligne Erkrankung außer einem kutanen Kaposi-Sarkom (KS), einem Basalzellkarzinom oder einem entfernten, nicht-invasiven, kutanen Plattenepithelkarzinom. Patienten mit einem kutanen KS eigneten sich, durften jedoch keine systemische Therapie gegen das KS innerhalb von 30 Tagen nach Baseline erhalten haben, und es durfte kein Bedarf an einer systemischen Therapie im Verlauf der Studie zu erwarten sein. ▪ Aktive, schwere Infektionen (außer der HIV-1-Infektion), welche die Gabe parenteraler Antibiotika oder einer antimykotischen Therapie innerhalb von 30 Tagen vor Baseline erforderte. ▪ Erwarteter Bedarf des Einsatzes kontraindizierter Medikamente (s. u.) im Verlauf der Studie, einschließlich Medikamenten, welche nicht in Kombination mit RPV, FTC und TDF (gemäß Fachinformationen von FTC und TDF sowie der aktuellen Prüfarztinformation für RPV) eingesetzt werden sollen; oder Patienten mit bekannten Allergien gegenüber den Arzneimittelträgerstoffen von FTC/RPV/TDF oder FTC/TDF (Truvada[®]) Fixkombinations-(FDC)-Tabletten. Die Prüfarzte wurden darüber hinaus dazu angehalten sich bei Patienten, welche in die SBR-Gruppe eingeschlossen wurden, auf die

Itema	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>betreffende Fachinformation zu beziehen.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Einnahme einer der Studienmedikationen ▪ Patienten mit laufender Therapie, Patienten, bei denen angenommen wurde, dass im Verlauf der Studie der Bedarf des Einsatzes kontraindizierter oder nicht empfohlener Medikamente oder pflanzlicher-/natürlicher Zusatzstoffe eintreten könnte, einschließlich Medikamenten, welche nicht in Kombination mit FTC, RPV und TDF eingesetzt werden sollen (die Prüfarzte wurden dazu angehalten die jeweiligen lokal gültigen Fachinformationen zu beachten); oder Patienten mit bekannten Allergien gegenüber den Arzneimittelträgerstoffen von FTC/RPV/TDF im STR ▪ Teilnahme an einer anderen klinischen Studie im Verlauf der Teilnahme in der vorliegenden Studie, ohne vorheriges Einverständnis der Firma <i>Gilead Sciences</i> ▪ Vorherige Behandlung mit Immunsuppressiva oder Chemotherapeutika innerhalb von drei Monaten vor dem Screening, oder erwarteter Erhalt dieser Therapieformen oder systemischer Steroide im Verlauf der Studie (z. B. Kortikosteroide, Immunglobuline und andere immun- oder zytokinbasierte Therapien) ▪ Lebererkrankung in der Patientengeschichte, einschließlich Gilbert-Krankheit ▪ Klinischer Zustand oder vorhergehende Therapie, welche nach Meinung des Prüfarztes den Patienten für die Studienteilnahme als ungeeignet erachten ließ oder ihn außerstande setzte, das Dosierungsschema einzuhalten.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Diese Studie wurde an insgesamt 110 teilnehmenden Studienzentren in Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Kanada, Italien, Puerto Rico, Spanien und den USA durchgeführt.</p> <p>Das im Wesentlichen beteiligte Personal der Studienzentren ist in Tabelle 6-1 aufgeführt. Eine Liste der Prüfarzte befindet sich in Appendix 16.1.4.</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>RPV 25 mg/FTC 200 mg/TDF 300 mg</p> <p>FTC/RPV/TDF wurde einmal täglich ungefähr zur selben Zeit mit der Mahlzeit oral eingenommen. Das aus PI/r und zwei NRTI bestehende Regime sollte gemäß dem Anwendungsschema des Herstellers eingenommen werden.</p> <p>SBR (2 NRTI + PI/r)</p> <p>Einnahme des bisherigen Behandlungsregimes je nach Fachinformation</p> <p>Die Studienmedikation (FTC/RPV/TDF STR) und die FTC/TDF FDC-Tabletten wurden an der Visite zu Studienbeginn (Tag 1) <i>Open Label</i> ausgeteilt. Die Teilnehmer wurden instruiert, die erste Dosis der Studienmedikation nach Abschluss der Studienprozedere an der Visite zu Studienbeginn (Tag 1) einzunehmen. Der Beginn der Behandlung mit der</p>

Itema	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studienmedikation musste innerhalb von 24 Stunden nach der Visite zu Studienbeginn erfolgen.</p> <p>Zur korrekten Zuordnung der Studienmedikation wurden die Patienten dazu aufgefordert, zu jeder klinischen Visite sämtliche Studienmedikationen im jeweiligen Originalbehälter mitzubringen.</p>
6	Zielkriterien	
6a	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>Das Hauptziel dieser Studie war die Untersuchung der Nichtunterlegenheit von FTC/RPV/TDF als STR im Vergleich zu Regimen bestehen aus PI/r +2 NRTI im Hinblick auf die Aufrechterhaltung der virologischen Suppression (HIV-1 RNA <50 Kopien/mL) zu Woche 24.</p> <p>Die sekundären Studienziele waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Beurteilung der Veränderung der Nüchternlipid-Parameter (Gesamtcholesterin, Low Density Lipoprotein [LDL] und High Density Lipoprotein [HDL] Cholesterin und Triglyceride) nach 24 und 48 Wochen - Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit der jeweiligen Regime nach 24 und 48 Wochen - Beurteilung der Veränderung der CD4+ (<i>cluster of differentiation</i> 4)-Zellzahl in der jeweiligen Behandlungsgruppe gegenüber Studienbeginn nach 24 und 48 Wochen
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es gab keine Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn (nur zusätzliche Erläuterungen)
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Es war geplant, insgesamt 420 Patienten im Verhältnis 2:1 in zwei Gruppen zu randomisieren. Mit einer Fallzahl von 280 Patienten, die an Studientag 1 einen Wechsel zu FTC/RPV/TDF vollziehen sollten, und von 140 Patienten in der Gruppe mit verzögertem Wechsel wurde eine Untergrenze des beobachteten, einseitigen 97,5%-igen Konfidenzintervalls von mehr als -0,120 (d. h. ein Δ der Nichtunterlegenheit von 12%) mit einer Teststärke von > 95% erwartet, falls der Anteil der Responder in beiden Behandlungsarmen für den primären Endpunkt in Woche 24 90% betrug (der Schätzer von 90% basiert auf GS-US-0177-0107-Daten).</p> <p>Tatsächlich wurden insgesamt 482 Patienten eingeschlossen, welches einer um etwa 15% höheren Fallzahl als geplant entspricht.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Es gab eine Zwischenanalyse zu Woche 24.</p> <p>Es gibt keine Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch</p>

Itema	Charakteristikum	Studieninformation
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	IVRS/IWRS
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Zur Wahrung eines ausgewogenen Verhältnisses zwischen den Behandlungsgruppen für die Analyse der Lipid- und Nieren-bezogenen Endpunkte wurde die Randomisierung nach Verwendung von TDF (entweder TDF oder die Kombination FTC/TDF in fixer Dosis) sowie von RTV-verstärktem Lopinavir (LPV/r) zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie stratifiziert (insgesamt 4 Strata).
9	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	Den Patienten wurde zum Zeitpunkt ihrer Einwilligung eine Screeningnummer zugewiesen. Nach Bestätigung der Eignung erhielt jeder Patient eine eindeutige Patientennummer. Nach Zuteilung einer Patientennummer an einen Patienten wurde diese keinem anderen Patienten neu zugeteilt. Vor oder während der Visite zu Studienbeginn (Tag 1) wurde der Patient vom Prüfarzt oder einem Beauftragten mittels des IVRS/IWRS randomisiert. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 einer der folgenden beiden Behandlungsarme zugeteilt: <ul style="list-style-type: none"> - FTC/RPV/TDF: Wechsel zu FTC 200 mg/RPV 25 mg/TDF 300 mg STR - SBR: verzögerter Wechsel zu FTC/RPV/TDF STR nach Fortführung der bestehenden Therapie, bestehend aus einem PI/r und zwei NRTI innerhalb der ersten 24 Wochen nach Studienbeginn. Zur Wahrung eines ausgewogenen Verhältnisses zwischen den Behandlungsgruppen für die Analyse der renalen und Lipid -bezogenen Endpunkte wurde die Randomisierung nach Verwendung von TDF (entweder TDF oder die Kombination FTC/TDF in fixer Dosis) sowie von LPV/r zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie stratifiziert (insgesamt 4 Strata). Nach dem Wechsel eines zuvor der SBR-Gruppe zugeteilten Patienten in die FTC/RPV/TDF STR-Gruppe in Woche 24 wurde die entsprechende Studiengruppe in diesem Bericht als Gruppe mit verzögertem Wechsel bezeichnet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Patienten wurde per IVRS/IWRS randomisiert
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden /	Es handelt sich um eine <i>Open Label</i> -Studie.

Itema	Charakteristikum	Studieninformation
	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?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Es besteht keine beabsichtigte Ähnlichkeit zwischen den Behandlungen.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Statistische Methoden</p> <p>Die für die Analyse in Woche 48 verwendeten Methoden sind im Folgenden zusammengefasst und im statistischen Analyseplan (SAP; Appendix 16.1.9) detailliert beschrieben. Abweichungen von den im SAP beschriebenen Analysen sind in Abschnitt 7.7.4.8 beschrieben.</p> <p>Analyse des primären Endpunktes</p> <p>Der primäre Endpunkt der vorliegenden Studie ist der Anteil der Patienten mit <50 HIV-1 RNA-Kopien/mL in Woche 24 (gemäß der Definition in der <i>Snapshot</i>-Analyse der <i>Food and Drug Administration</i> [FDA]). Eine geplante Analyse nach 24 Wochen sollte durchgeführt werden, nachdem alle Patienten entweder die 24-Wochen-Visite abgeschlossen oder die Studie vor dieser Visite vorzeitig abgebrochen hatten.</p> <p>Die Wirksamkeitsanalyse wurde anhand des <i>Full Analysis Sets</i> und des <i>Per Protocol Analysis Sets</i> durchgeführt. Für die Zusammenfassung der HIV-1 RNA wurden Daten, die nach der letzten Dosis der Studienmedikation gesammelt wurden, während der Patient unter demselben ARV-Regime stand, als Daten unter Behandlung (<i>on-treatment data</i>) betrachtet.</p> <p>Die primäre Endpunktanalyse wurde anhand des <i>Full Analysis Sets</i> vorgenommen. Virologische Outcomes in Woche 24 wurden mittels der Zählung von Häufigkeiten und Anteilen in Prozent zusammengefasst.</p> <p>Es bestanden keine prädefinierten Entscheidungsregeln zum vorzeitigen Studienabbruch oder zur Umsetzung jeglicher Änderungen bezüglich der Studienabläufe anhand der in Woche 24 vorgenommenen Analyse.</p> <p>Es wurden folgende sekundäre Endpunkte ausgewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anteil an Patienten mit <50 HIV-1 RNA-Kopien/mL pro Visite (M=F, M=E) bis Woche 48

Itema	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Anteil an Patienten mit Aufrechterhaltung von <50 HIV-1 RNA-Kopien/mL bis Woche 48 (Algorithmus der Zeit bis zum Verlust der virologischen Response [TLOVR]) in der FTC/RPV/TDF STR-Gruppe - Anteil an Patienten mit <50 HIV-1 RNA-Kopien/mL in Woche 24 und 48 (fehlende Daten = LOCF) - Veränderung der CD4+-Zellzahl gegenüber Studienbeginn bis 48 Wochen der Behandlung <p>Finale Analyse zu Studienende</p> <p>Die finale Analyse sollte erfolgen, nachdem der letzte Patient die 48-wöchige Studienphase und die 30-tägige Verlaufskontrollphase abgeschlossen oder die Studie vorzeitig beendet hatte. Eine separate Beschreibung (nicht Teil des SAP) wurde zur Verfügung gestellt, falls jährliche Aktualisierungen der Studienergebnisse erforderlich waren, wenn Patienten in Ländern ohne kommerziell verfügbares FTC/RPV/TDF STR weiterhin mit der Studienmedikation versorgt wurden.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen</p> <p>Es wurden keine Wirksamkeitsanalysen in den Subgruppen durchgeführt.</p> <p>Analyse anderer Endpunkte: Patient-Reported Outcomes</p> <p>In der vorliegenden Studie wurden folgende patientenberichtete Parameter untersucht:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fragebogen HIVTSQ - HIV Symptom Index-Fragebogen - VAS Adherence-Fragebogen <p>Eine Auswertung von Endpunkten für die Patienten aus der SBR-Gruppe vor dem Wechsel zu FTC/RPV/TDF STR wurde im Rahmen der Analyse in Woche 24 für die SBR-Gruppe durchgeführt. Diese diente zudem als Baseline-Messung für die Gruppe mit verzögertem Wechsel.</p> <p>Die Auswertung der Endpunkte wurde pro Behandlungsarm anhand des <i>Treated Analysis Sets</i> zusammengefasst.</p> <p>Interimsanalyse und Datenmonitoring</p> <p>Eine geplante Analyse nach 24 Wochen sollte durchgeführt werden, nachdem alle Patienten entweder die 24-Wochen-Visite abgeschlossen oder die Studie vor dieser Visite vorzeitig abgebrochen hatten. Es bestanden keine prädefinierten Entscheidungsregeln zum vorzeitigen Studienabbruch oder zur Umsetzung jeglicher Änderungen bezüglich der Studienabläufe anhand der in Woche 24 vorgenommenen Analyse. Die vorliegende Analyse nach 48 Wochen beinhaltet die Ergebnisse für den primären Endpunkt nach 24 Wochen, zusammen mit den Analysen der bis Woche 48 ausgewerteten sekundären Endpunkte.</p>

Itema	Charakteristikum	Studieninformation																												
-	Resultate																													
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	<p>Gescreente Patienten: N=617 (im Screening ausgeschlossene Patienten: N=135)</p> <p>Randomisierte Patienten: N=482</p> <p>Behandelte Patienten: N=476 (ohne jegliche Dosisgabe: N=6)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Interventionsgruppe: FTC/RPV/TDF: N=317 Behandlung bis Woche 48 abgeschlossen: N=290 Vorzeitiger Behandlungsabbruch: N=27 2. Kontrollgruppe: SBR: N=159 <ol style="list-style-type: none"> 2.1. Wechsel zu FTC/RPV/TDF: N=152 Vorzeitiger Behandlungsabbruch vor Wechsel des Behandlungsregimes: N=7 2.2. Behandlungsabschluss in Woche 48: N=143 Vorzeitiger Behandlungsabbruch vor Wechsel des Behandlungsregimes: N=9 																												
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>In der FTC/RPV/TDF-Gruppe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 317 Patienten wurden mit der Studienmedikation behandelt. - 290 Patienten schlossen die 48-wöchige Behandlung mit der Studienmedikation ab. - 294 Patienten schlossen die 48-wöchige Studienphase ab. <p>In der SBR-Gruppe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 159 Patienten wurden mit ihrem Baseline-Therapieregime behandelt. - 152 Patienten wechselten zu FTC/RPV/TDF in Woche 24. - 143 Patienten schlossen die 48-wöchige Behandlung mit der Studienmedikation ab. - 146 Patienten schlossen die 48-wöchige Studienphase ab. <p>GS-US-264-0106: Status der Patienten</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Patientenstatus</th> <th>FTC/RPV/TDF</th> <th>SBR</th> <th>Gesamt</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Randomisiert</td> <td>321</td> <td>161</td> <td>482</td> </tr> <tr> <td>Randomisiert und behandelt (Safety Analysis Set)</td> <td>317</td> <td>159</td> <td>476</td> </tr> <tr> <td>Abschluss der 48-wöchigen Behandlung mit der Studienmediaktion</td> <td>290 (91,5%)</td> <td>143 (89,9%)</td> <td>433 (91,0%)</td> </tr> <tr> <td>Abbruch der Studienmedikation vor Woche 48</td> <td>27 (8,5%)</td> <td>16 (10,1%)</td> <td>43 (9,0%)</td> </tr> <tr> <td>Abschluss der 48-wöchigen Studienphase (≥ 295 Tage)</td> <td>294 (92,7%)</td> <td>146 (91,8%)</td> <td>440 (92,4%)</td> </tr> <tr> <td>Abbruch der Studie vor Woche 48 (< 295 Tage)</td> <td>23 (7,3%)</td> <td>13 (8,2%)</td> <td>36 (7,6%)</td> </tr> </tbody> </table>	Patientenstatus	FTC/RPV/TDF	SBR	Gesamt	Randomisiert	321	161	482	Randomisiert und behandelt (Safety Analysis Set)	317	159	476	Abschluss der 48-wöchigen Behandlung mit der Studienmediaktion	290 (91,5%)	143 (89,9%)	433 (91,0%)	Abbruch der Studienmedikation vor Woche 48	27 (8,5%)	16 (10,1%)	43 (9,0%)	Abschluss der 48-wöchigen Studienphase (≥ 295 Tage)	294 (92,7%)	146 (91,8%)	440 (92,4%)	Abbruch der Studie vor Woche 48 (< 295 Tage)	23 (7,3%)	13 (8,2%)	36 (7,6%)
Patientenstatus	FTC/RPV/TDF	SBR	Gesamt																											
Randomisiert	321	161	482																											
Randomisiert und behandelt (Safety Analysis Set)	317	159	476																											
Abschluss der 48-wöchigen Behandlung mit der Studienmediaktion	290 (91,5%)	143 (89,9%)	433 (91,0%)																											
Abbruch der Studienmedikation vor Woche 48	27 (8,5%)	16 (10,1%)	43 (9,0%)																											
Abschluss der 48-wöchigen Studienphase (≥ 295 Tage)	294 (92,7%)	146 (91,8%)	440 (92,4%)																											
Abbruch der Studie vor Woche 48 (< 295 Tage)	23 (7,3%)	13 (8,2%)	36 (7,6%)																											

Itema	Charakteristikum	Studieninformation																																																																																			
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Sieben Patienten brachen die Einnahme der Studienmedikation vor Woche 48 ab, beendeten die 48-wöchige Studienphase jedoch. Von den Patienten, welche die Studienmedikation weniger als 48 Wochen lang einnahmen, brachen die meisten die Einnahme aufgrund eines unerwünschten Ereignis ab (insgesamt 12 Patienten in der FTC/RPV/TDF-Gruppe und der Gruppe mit verzögertem Wechsel, 0 in der SBR-Gruppe), oder Abbruch aufgrund von Patientenwunsch (insgesamt 8 Patienten in der FTC/RPV/TDF-Gruppe und der Gruppe mit verzögertem Wechsel, 3 in der SBR-Gruppe), wg. Lost to Follow-up (insgesamt 6 Patienten in der FTC/RPV/TDF-Gruppe und der Gruppe mit verzögertem Wechsel, 1 in der SBR-Gruppe) oder wg. Protokollverstößen (insgesamt 5 Patienten in der FTC/RPV/TDF-Gruppe und der Gruppe mit verzögertem Wechsel, 1 in der SBR-Gruppe).</p> <p>GS-US-264-0106: Gründe für den Abbruch der Einnahme der Studienmedikation oder der Studienteilnahme bis Woche 48 (<i>Safety Analysis Set</i>)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Abbruchgründe</th> <th>FTC/RPV/TDF (N=317)</th> <th>SBR (N=159)</th> <th>Verzögerter Wechsel zu FTC/RPV/TDF (N=152)</th> <th>Gesamt FTC/RPV/TDF (N=469)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5">Gründe für den Abbruch der Einnahme der Studienmedikation bis Woche 48</td> </tr> <tr> <td>Unerwünschtes Ereignis</td> <td>7 (2,2%)</td> <td>0</td> <td>5 (3,3%)</td> <td>12 (2,6%)</td> </tr> <tr> <td>Mangelnde Wirksamkeit</td> <td>2 (0,6%)</td> <td>0</td> <td>1 (0,7%)</td> <td>3 (0,6%)</td> </tr> <tr> <td>Entscheidung des Prüfarztes</td> <td>1 (0,3%)</td> <td>1 (0,6%)</td> <td>0</td> <td>1 (0,2%)</td> </tr> <tr> <td>Entscheidung des Patienten</td> <td>6 (1,9%)</td> <td>3 (1,9%)</td> <td>2 (1,3%)</td> <td>8 (1,7%)</td> </tr> <tr> <td>Lost to Follow-Up</td> <td>6 (1,9%)</td> <td>1 (0,6%)</td> <td>0</td> <td>6 (1,3%)</td> </tr> <tr> <td>Mangelnde Compliance des Patienten</td> <td>1 (0,3%)</td> <td>1 (0,6%)</td> <td>0</td> <td>1 (0,2%)</td> </tr> <tr> <td>Protokollverstoß</td> <td>4 (1,3%)</td> <td>1 (0,6%)</td> <td>1 (0,7%)</td> <td>5 (1,1%)</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Gründe für den Abbruch der Studienteilnahme bis Woche 48</td> </tr> <tr> <td>Unerwünschtes Ereignis</td> <td>3 (0,9%)</td> <td>0</td> <td>4 (2,6%)</td> <td>7 (1,5%)</td> </tr> <tr> <td>Mangelnde Wirksamkeit</td> <td>1 (0,3%)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1 (0,2%)</td> </tr> <tr> <td>Entscheidung des Prüfarztes</td> <td>1 (0,3%)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1 (0,2%)</td> </tr> <tr> <td>Entscheidung des Patienten</td> <td>7 (2,2%)</td> <td>3 (1,9%)</td> <td>2 (1,3%)</td> <td>9 (1,9%)</td> </tr> <tr> <td>Lost to Follow-Up</td> <td>6 (1,9%)</td> <td>1 (0,6%)</td> <td>0</td> <td>6 (1,3%)</td> </tr> <tr> <td>Mangelnde Compliance des Patienten</td> <td>1 (0,3%)</td> <td>1 (0,6%)</td> <td>0</td> <td>1 (0,2%)</td> </tr> </tbody> </table>				Abbruchgründe	FTC/RPV/TDF (N=317)	SBR (N=159)	Verzögerter Wechsel zu FTC/RPV/TDF (N=152)	Gesamt FTC/RPV/TDF (N=469)	Gründe für den Abbruch der Einnahme der Studienmedikation bis Woche 48					Unerwünschtes Ereignis	7 (2,2%)	0	5 (3,3%)	12 (2,6%)	Mangelnde Wirksamkeit	2 (0,6%)	0	1 (0,7%)	3 (0,6%)	Entscheidung des Prüfarztes	1 (0,3%)	1 (0,6%)	0	1 (0,2%)	Entscheidung des Patienten	6 (1,9%)	3 (1,9%)	2 (1,3%)	8 (1,7%)	Lost to Follow-Up	6 (1,9%)	1 (0,6%)	0	6 (1,3%)	Mangelnde Compliance des Patienten	1 (0,3%)	1 (0,6%)	0	1 (0,2%)	Protokollverstoß	4 (1,3%)	1 (0,6%)	1 (0,7%)	5 (1,1%)	Gründe für den Abbruch der Studienteilnahme bis Woche 48					Unerwünschtes Ereignis	3 (0,9%)	0	4 (2,6%)	7 (1,5%)	Mangelnde Wirksamkeit	1 (0,3%)	0	0	1 (0,2%)	Entscheidung des Prüfarztes	1 (0,3%)	0	0	1 (0,2%)	Entscheidung des Patienten	7 (2,2%)	3 (1,9%)	2 (1,3%)	9 (1,9%)	Lost to Follow-Up	6 (1,9%)	1 (0,6%)	0	6 (1,3%)	Mangelnde Compliance des Patienten	1 (0,3%)	1 (0,6%)	0	1 (0,2%)
		Abbruchgründe	FTC/RPV/TDF (N=317)	SBR (N=159)	Verzögerter Wechsel zu FTC/RPV/TDF (N=152)	Gesamt FTC/RPV/TDF (N=469)																																																																															
		Gründe für den Abbruch der Einnahme der Studienmedikation bis Woche 48																																																																																			
		Unerwünschtes Ereignis	7 (2,2%)	0	5 (3,3%)	12 (2,6%)																																																																															
		Mangelnde Wirksamkeit	2 (0,6%)	0	1 (0,7%)	3 (0,6%)																																																																															
		Entscheidung des Prüfarztes	1 (0,3%)	1 (0,6%)	0	1 (0,2%)																																																																															
		Entscheidung des Patienten	6 (1,9%)	3 (1,9%)	2 (1,3%)	8 (1,7%)																																																																															
		Lost to Follow-Up	6 (1,9%)	1 (0,6%)	0	6 (1,3%)																																																																															
		Mangelnde Compliance des Patienten	1 (0,3%)	1 (0,6%)	0	1 (0,2%)																																																																															
		Protokollverstoß	4 (1,3%)	1 (0,6%)	1 (0,7%)	5 (1,1%)																																																																															
		Gründe für den Abbruch der Studienteilnahme bis Woche 48																																																																																			
		Unerwünschtes Ereignis	3 (0,9%)	0	4 (2,6%)	7 (1,5%)																																																																															
		Mangelnde Wirksamkeit	1 (0,3%)	0	0	1 (0,2%)																																																																															
Entscheidung des Prüfarztes	1 (0,3%)	0	0	1 (0,2%)																																																																																	
Entscheidung des Patienten	7 (2,2%)	3 (1,9%)	2 (1,3%)	9 (1,9%)																																																																																	
Lost to Follow-Up	6 (1,9%)	1 (0,6%)	0	6 (1,3%)																																																																																	
Mangelnde Compliance des Patienten	1 (0,3%)	1 (0,6%)	0	1 (0,2%)																																																																																	

Itema	Charakteristikum	Studieninformation																
		Protokollverstoß	4 (1,3%)	1 (0,6%)	1 (0,7%)	5 (1,1%)												
14	Aufnahme / Rekrutierung																	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Studienscreening und Selektionsbewertungen</p> <p>Die Patienten wurden innerhalb von 30 Tagen vor der Visite zu Studienbeginn (Tag 1) gescreent, um die Eignung für die Studienteilnahme zu bewerten.</p> <p>Die Dauer der randomisierten, <i>Open Label</i>-Studienphase betrug 48 Wochen. 30 Tage nach Woche 48 nahmen alle Patienten an einer Verlaufskontrollvisite teil oder wurden telefonisch kontaktiert.</p> <p>Tabelle 8-1 GS-US-264-0106: Wichtige Daten</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Ereignis</th> <th>Datum</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Screening des ersten Patienten</td> <td>17. November 2010</td> </tr> <tr> <td>Randomisierung des ersten Patienten</td> <td>10. Dezember 2010</td> </tr> <tr> <td>Randomisierung des letzten Patienten</td> <td>02. August 2011</td> </tr> <tr> <td>Letzte Messung des letzten Patienten</td> <td>20. August 2012</td> </tr> <tr> <td>Abschluss der Datenbank</td> <td>24. August 2012</td> </tr> </tbody> </table>					Ereignis	Datum	Screening des ersten Patienten	17. November 2010	Randomisierung des ersten Patienten	10. Dezember 2010	Randomisierung des letzten Patienten	02. August 2011	Letzte Messung des letzten Patienten	20. August 2012	Abschluss der Datenbank	24. August 2012
Ereignis	Datum																	
Screening des ersten Patienten	17. November 2010																	
Randomisierung des ersten Patienten	10. Dezember 2010																	
Randomisierung des letzten Patienten	02. August 2011																	
Letzte Messung des letzten Patienten	20. August 2012																	
Abschluss der Datenbank	24. August 2012																	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie ist noch laufend																
a: nach CONSORT 2010.																		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

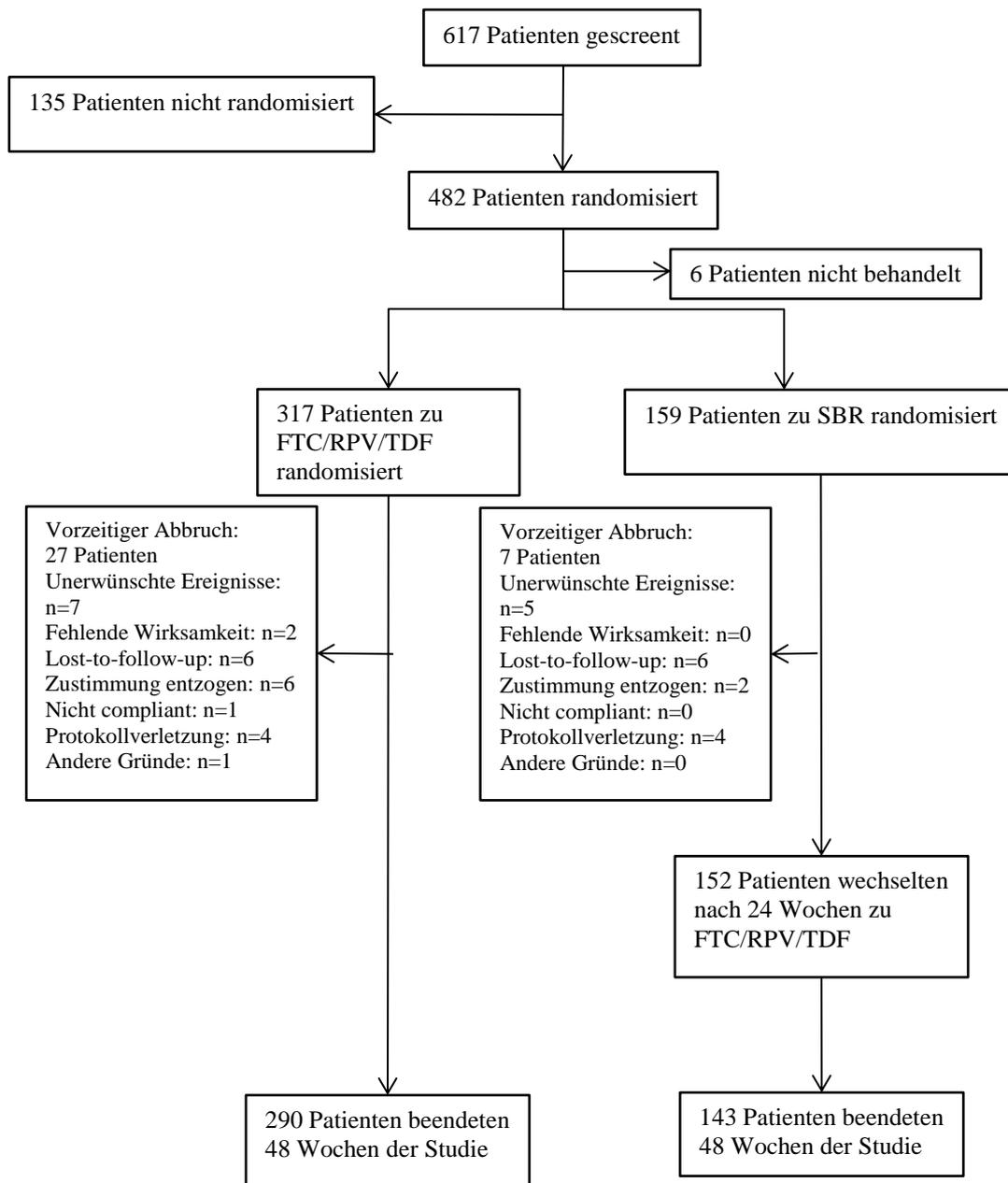


Abbildung 8: Flow-Chart zu Studie GS-US-264-0106

Anhang 4-G: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

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 4-56 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GS-US-264-0106

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser 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:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** 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 werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. 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.

Studie: GS-US-264-0106

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht der Studie GS-US-264-0106	CSR GS106
Statistischer Analyseplan Studie GS-US-264-0106	SAP GS106
Studienprotokoll Studie GS-US-264-0106	CTP GS106

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

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

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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 Anhaltspunkte 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 kodierte 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 Anhaltspunkte 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 Behandlern

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:
Patienten waren nicht gegenüber der Gruppenzuteilung verblindet

Behandler bzw. Weiterbehandler

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (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 Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Behandler waren nicht gegenüber der Gruppenzuteilung verblindet

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden

muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials 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 das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte 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. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit auf Ergebnisse wird allgemein als gering eingeschätzt. Für einzelne Endpunkte wird das Verzerrungspotenzial separat diskutiert.

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: Virologische Wirksamkeit

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
Weder Patienten noch Endpunkterheber waren gegenüber der
Gruppenteilung verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit auf Ergebnisse von Laboruntersuchungen zur Viruslast wird als gering eingeschätzt.

Endpunkt: Immunologische Wirksamkeit (Veränderung der CD4-Zellzahl)**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

Endpunkterheber waren gegenüber der Gruppenzuteilung nicht verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Da dieser Endpunkt auf Labormessungen basiert, wo die Beeinflussbarkeit der Ergebnisse durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit als gering eingeschätzt wird, führt die fehlende Verblindung dieser Studie nicht zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial.

Endpunkt: Therapiezufriedenheit (HIVTSQ)

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
Die Endpunkterheber waren nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-

Patienten 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 Patientenanzahlen 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:

Ein großer Anteil Patienten wurde nicht in der Analyse berücksichtigt.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen
- un plausible 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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des hohen Nichtberücksichtigungsanteils in der Analyse wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HIVSI)

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
Die Endpunkterheber waren nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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

Patientenanzahlen 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:

Ein großer Anteil Patienten wurde nicht in der Analyse berücksichtigt.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des hohen Nichtberücksichtigungsanteils in der Analyse wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

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

Patienten und Endpunkterheber waren gegenüber der Gruppenzuteilung nicht verblindet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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:
Aufgrund des Studiendesigns liegt hier ein Selektions- und Reporting-Bias vor. Außerdem liegt aufgrund der Patientenaufklärung ein Information Bias vor.

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des Studiendesigns liegt hier ein Selektions- und Reporting-Bias vor.

Außerdem liegt aufgrund der Patientenaufklärung ein Information Bias vor.
