

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

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

Gilead Sciences GmbH

Modul 4 A

*bei nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit
HIV-1-Infektion und einer Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-
RNA-Kopien/ml*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	4
Abbildungsverzeichnis.....	8
Abkürzungsverzeichnis.....	11
4 Modul 4 – allgemeine Informationen.....	15
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	16
4.2 Methodik.....	21
4.2.1 Fragestellung.....	21
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	22
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	25
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	25
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	25
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	26
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	27
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	27
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	29
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	29
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	30
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	31
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	33
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	33
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	34
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	36
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	37
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	37
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	37
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	41
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	43
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	43
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	44
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	44
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	51
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	51
4.3.1.3.1 Virologisches Ansprechen – RCT.....	52
4.3.1.3.2 Virologisches Versagen – RCT.....	58
4.3.1.3.3 CD4-Zellzahl – RCT.....	63
4.3.1.3.4 Lebensqualität – RCT.....	67
4.3.1.3.5 Sicherheitsbezogene Ereignisse – RCT.....	74
4.3.1.3.6 Subgruppenanalysen – RCT.....	90

4.3.1.3.7	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	90
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	93
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	93
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	94
4.3.2.1.2	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	94
4.3.2.1.2.1	≤Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	94
4.3.2.1.2.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	97
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	97
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	97
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	98
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	98
4.3.2.2.3.1	≤Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	98
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	99
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	99
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	100
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	103
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	103
4.3.2.3.3.1	≤Endpunkt Adhärenz> – weitere Untersuchungen.....	103
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	107
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	107
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	108
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	108
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	110
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	112
4.4.4	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens....	112
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	113
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	113
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	113
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	113
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	114
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	123
4.7	Referenzliste.....	127
	Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	133
	Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....	137
	Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund	139
	Anhang 4-D : Liste der abgebrochenen Studien	140
	Anhang 4-E : Liste der laufenden Studien.....	141
	Anhang 4-F : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT.....	143

Anhang 4-G : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 160

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien A: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel....	22
Tabelle 4-2: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	38
Tabelle 4-3: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	40
Tabelle 4-4: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	43
Tabelle 4-5: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	44
Tabelle 4-6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	46
Tabelle 4-7: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	48
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Zulassungspopulation Patienten mit einer Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml; Subpopulation Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil versus Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil	49
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Zulassungspopulation Patienten mit einer Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml; alle Basistherapien; Ergebnisse aus der Studie THRIVE	49
Tabelle 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	51
Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	52
Tabelle 4-12: Operationalisierung Virologisches Ansprechen	53
Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für virologisches Ansprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	55
Tabelle 4-14: Ergebnisse Virologisches Ansprechen (Viruslast ≤ 50 Kopien/ml) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml; Subpopulation Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil versus Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil.....	56
Tabelle 4-15: Ergebnisse Virologisches Ansprechen (Viruslast ≤ 50 Kopien/ml) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Zulassungspopulation Patienten mit einer Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml; alle Basistherapien; Ergebnisse aus der Studie THRIVE	57
Tabelle 4-16: Operationalisierung Virologisches Versagen	58
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Virologisches Versagen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	59
Tabelle 4-18: Ergebnisse für Endpunkt Virologisches Versagen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-	

RNA-Kopien/ml; Subpopulation Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil versus Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil.....	61
Tabelle 4-19: Ergebnisse Endpunkt Virologisches Versagen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Zulassungspopulation Patienten mit einer Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml; alle Basistherapien; Ergebnisse aus der Studie THRIVE.....	61
Tabelle 4-20: Operationalisierung CD-4-Zellzahl	64
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für CD4-Zellzahl in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
Tabelle 4-22: Ergebnisse für Veränderung der CD4-Zellzahl zwischen Studienbeginn und Woche 48 (absolut) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml; Subpopulation Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil versus Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil	65
Tabelle 4-23: Ergebnisse Endpunkt Veränderung der CD4-Zellzahl zwischen Studienbeginn und Woche 48 (relativ in %) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml; Subpopulation Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil versus Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil.....	66
Tabelle 4-24: Ergebnisse Endpunkt Veränderung der CD4-Zellzahl zwischen Studienbeginn und Woche 48 (absolut) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Zulassungspopulation Patienten mit einer Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml; alle Basistherapien; Ergebnisse aus der Studie THRIVE.....	66
Tabelle 4-25: Ergebnisse Endpunkt Veränderung der CD4-Zellzahl zwischen Studienbeginn und Woche 48 (relativ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Zulassungspopulation Patienten mit einer Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml; alle Basistherapien; Ergebnisse aus der Studie THRIVE.....	66
Tabelle 4-26: Operationalisierung von Lebensqualität	68
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69
Tabelle 4-28: Ergebnisse Endpunkt Lebensqualität (11 Komponenten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml; Subpopulation Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil versus Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil.....	70
Tabelle 4-29: Ergebnisse Endpunkt Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Zulassungspopulation Patienten mit einer Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml; alle Basistherapien; Ergebnisse aus der Studie THRIVE	72
Tabelle 4-30: Operationalisierung von Sicherheit	74
Tabelle 4-31: Tabelle zur Erfassung des Schweregrades unerwünschter Ereignisse nach Division of Acquired Immunodeficiency Syndrome (US NIH) DAIDS	75
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Tabelle 4-33: Ergebnisse Endpunkt Sicherheit (unerwünschte Ereignisse nach Gradeinteilung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Patienten mit einer	

Ausgangs-Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml; Subpopulation Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil versus Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil	77
Tabelle 4-34: Ergebnisse Endpunkt Sicherheit (Patienten mit Studienabbruch) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml; Subpopulation Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil versus Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil.....	80
Tabelle 4-35: Ergebnisse Endpunkt Sicherheit (unerwünschte Ereignisse nach Gradeinteilung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Zulassungspopulation Patienten mit einer Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml; alle Basistherapien; Ergebnisse aus der Studie THRIVE	82
Tabelle 4-36: Ergebnisse Endpunkt Sicherheit – Studienabbrüche gesamt und aus verschiedenen Gründen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Zulassungspopulation Patienten mit einer Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml; alle Basistherapien; Ergebnisse aus der Studie THRIVE.....	83
Tabelle 4-37: Zusammenfassung der Ergebnisse Meta-Analysen von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml; Subpopulation Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil versus Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil.....	92
Tabelle 4-38: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	94
Tabelle 4-39: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	95
Tabelle 4-40: Operationalisierung von \leq Endpunkt xxx>	95
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für \leq Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	96
Tabelle 4-42: Ergebnisse für \leq Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	96
Tabelle 4-43: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	98
Tabelle 4-44: Operationalisierung von \leq Endpunkt xxx>	98
Tabelle 4-45: Verzerrungsaspekte für \leq Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	99
Tabelle 4-46: Protokoll zum Review	101
Tabelle 4-47: Ergebnisse der Literatursuche am 29.09.2011 für die Charakterisierung der Zielpopulation und der Abschätzung der Inzidenz in Deutschland	102
Tabelle 4-48: Operationalisierung von \leq Endpunkt xxx>	103
Tabelle 4-49: Leitlinien ab 2008 mit expliziten Empfehlungen zum Einsatz von STR	107
Tabelle 4-50: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	112
Tabelle 4-51: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens	113

Tabelle 4-52: Vorhersage klinischer Ereignisse in Relation zu HIV-RNA und CD4-Zellzahl (Katzenstein et al 1996)	118
Tabelle 4-53: Studienübersicht Validierungsstudien und andere Analysen zur Validierung von Surrogatparametern bei HIV	121
Tabelle 4-54 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel	140
Tabelle 4-55 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel.....	141
Tabelle 4-56 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TMC278-TiDP6-C209 (ECHO)	144
Tabelle 4-57 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TMC278-TiDP6-C215 (THRIVE).....	151
Tabelle 4-58 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ECHO (TMC278-TiDP6-C209)	160
Tabelle 4-59 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie THRIVE (TMC278-TiDP6-C215).....	182

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	42
Abbildung 2: ECHO und THRIVE Studiendesign	45
Abbildung 3: Meta-Analyse für Endpunkt Virologisches Ansprechen aus RCT; Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil versus Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil; Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml	57
Abbildung 4: Meta-Analyse für Endpunkt Virologisches Versagen aus RCT; Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil versus Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil; Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml	62
Abbildung 5: Meta-Analyse für Endpunkt Virologisches Versagen (Rebounder) aus RCT; Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil versus Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil; Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml	62
Abbildung 6: Meta-Analyse für Endpunkt Virologisches Versagen (Never suppressed) aus RCT; Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil versus Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil; Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml	63
Abbildung 7: Meta-Analyse für Endpunkt Veränderung der CD4-Zellzahl (relativ) gegenüber Baseline aus RCT; Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil versus Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil; Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml	67
Abbildung 8: Meta-Analyse für Endpunkt Lebensqualität, Veränderung des Summenwertes PCS gegenüber Baseline aus RCT; Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil versus Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil; Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml	73
Abbildung 9: Meta-Analyse für Endpunkt Lebensqualität, Veränderung des Summenwertes MCS gegenüber Baseline aus RCT; Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil versus Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil; Patienten mit einer Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml	73
Abbildung 10: Meta-Analyse für Endpunkt Lebensqualität, Veränderung des Summenwertes gegenüber Baseline aus RCT; Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil versus Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil; Patienten mit einer Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml	73
Abbildung 11: Zeiten bis zum Studienabbruch in den Behandlungsarmen – ECHO; Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil versus Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil; Zulassungspopulation Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml.....	84
Abbildung 12: Zeiten bis zum Studienabbruch in den Behandlungsarmen – THRIVE; Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil versus Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil; Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml	84

Abbildung 13: Zeiten bis zum Studienabbruch aufgrund UE in den Behandlungsarmen – ECHO; Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil versus Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil; Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml	85
Abbildung 14: Zeiten bis zum Studienabbruch aufgrund UE in den Behandlungsarmen – THRIVE; Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil versus Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil + Efavirenz; Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml.....	85
Abbildung 15: Meta-Analyse für Endpunkt UE Gesamt aus RCT; Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil versus Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil; Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml	86
Abbildung 16: Meta-Analyse für Endpunkt UE Grad 3 und 4 aus RCT; Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil versus Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil; Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml	86
Abbildung 17: Meta-Analyse für Endpunkt SUE Gesamt aus RCT; Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil versus Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil; Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml	87
Abbildung 18: Meta-Analyse für Endpunkt Schwindel aus RCT; Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil versus Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil; Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml	87
Abbildung 19: Meta-Analyse für psychische Störungen aus RCT; Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil versus Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil; Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml	87
Abbildung 20: Meta-Analyse für Hautausschlag aus RCT; Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil versus Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil; Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml	88
Abbildung 21: Meta-Analyse für Störungen Zentralnervensystem aus RCT; Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil versus Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil; Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml	88
Abbildung 22: Meta-Analyse für Studienabbruch (alle Gründe) aus RCT; Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil versus Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil; Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml	88
Abbildung 23: Meta-Analyse für dauerhaften Studienabbruch aus RCT; Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil versus Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil; Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml	89
Abbildung 24: Meta-Analyse für temporären Studienabbruch aus RCT; Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil versus Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil; Patienten mit einer Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml	89
Abbildung 25: Meta-Analyse für Adhärenz (Anzahl der eingenommenen Dosierungen/Anzahl der verschriebenen Dosierungen x 100) aus RCT; Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil versus Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil; Patienten mit einer Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml; ITT	105

Abbildung 26: Meta-Analyse für Virale Suppression < 50 Kopien/ml aus RCT; Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil versus Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil; Patienten mit einer Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml; ITT	105
Abbildung 27: Meta-Analyse für Adhärenz (Anzahl der eingenommenen Dosierungen/Anzahl der verschriebenen Dosierungen x 100); Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil versus Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil; Patienten mit einer Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml; ITT, Untergruppe Erstbehandlung.....	105
Abbildung 28: Meta-Analyse für Virale Suppression < 50 Kopien/mL); Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil versus Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil; Patienten mit einer Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml; ITT, Untergruppe Erstbehandlung.....	106
Abbildung 29: Nutzenbewertung im G-BA Bewertung von Surrogat-Endpunkten. (Matthias K 2010)	115
Abbildung 30: Auftreten klinischer Ereignisse (Progression zu AIDS oder Tod) in Abhängigkeit von der Veränderung der Viruslast (niedrigster erreichter RNA-Wert innerhalb 52 Wochen Behandlung) (Murray et al 1999).	116
Abbildung 31: Zusammenhang zwischen der Krankheitsprogression und der Änderung der Plasma Viruslast zwischen Studienbeginn und 24 Wochen nach Therapiestart (Marschner et al. 1998).	117
Abbildung 32: Zusammenhang zwischen Therapieeffekt auf die Viruslast (HIV-1 RNA) und Krankheitsprogression.....	119
Abbildung 33: Relation zwischen Veränderung der CD4-Zellzahl und der Hazard für klinische Ereignisse (AIDS/Tod) (Hill et al 1998).....	120
Abbildung 34: Flussdiagramm zum Patientenfluss, des Patientenflusses, TMC278-TiDP6-C209 (ECHO).....	158
Abbildung 35: Flussdiagramm zum Patientenfluss, des Patientenflusses, TMC278-TiDP6-C215 (THRIVE).....	159

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
/r	Geboostet mit Ritonavir
3TC	Lamivudin
ABC	Abacavir
ACTG	AIDS Clinical Trial Groups
ADR	Adverse Drug Reaction
AE	Adverse Event
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
ALT	Alaninaminotransferase
AST	Aspartataminotransferase
ATR	Atripla®
ATV	Atazanavir
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
AZT	Zidovudin
BMD	Bone Mineral Density
BMI	Body Mass Index
BP	Bodily Pain
CD4	Cluster of Differentiation 4 Positive Cells
CDC	US Centres for Disease Control and Prevention
CHD	Coronary Heart Disease
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CI	Confidence Interval
CONSORT	Consolidated Standards Of Reporting Trials
d4T	Stavudin
DAIDS	Division of Acquired Immunodeficiency Syndrome
DAIG	Deutsche AIDS-Gesellschaft
ddl	Didanosin
DHHS	Department of Health and Human Services
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DNA	Deoxyribonucleic Acid
EACS	European AIDS Clinical Society

ECHO	Efficacy Comparison in Treatment-naive, HIV-infected Subjects of TMC278 and Efavirenz
EFV	Efavirenz
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate
EKG	Elektrokardiographie (Elektrokardiogramm)
EMA	European Medicines Agency
ETR	Etravirin
FDA	U.S. Food and Drug Administration
FDC	Fixed Dose Combination (Fixkombination)
FEV1	Forced Expiratory Volume in one second
FTC	Emtricitabin
FTC-TP	Emtricitabintriphosphat
GAM	Generalised Additive Model
GH	General Health
GLS	Geometric Least Squares
GMR	Geometric Least Squares Means
HAART	Highly Active Antiretroviral Therapy (Hochaktive antiretrovirale Therapie)
HIV-1	Human Immunodeficiency Virus Type 1
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Health Related Quality Of Life
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention To Treat
KI	Konfidenzintervall
KVX	Kivexa®
LPV	Lopinavir
MA	Marketing Authorisation
MCS	Mental Component Summary Score
MeDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEMS	Medication Event Monitoring System
MH	Mental Health

M-MASRI	Modified Medication Adherence Self-Report Inventory
MTC	Mixed Treatment Comparison
N(t)RTI	Nucleotide analog Reverse Transcriptase Inhibitors (Nukleotidischer Reverse-Transkriptase-Hemmer)
NRTI	Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (Nucleosidischer Reverse Transkriptase-Hemmer)
NNRTI	Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor (Nicht-nukleosidischer Reverse Transkriptase-Hemmer)
NVP	Nevirapin
ÖAG	Österreichische AIDS-Gesellschaft
OD	Oral Dose (Orale Anwendung)
OD	Once Daily (Einmal täglich)
OR	Odds Ratio
PCS	Physical Component Summary Score
PF	Physical Functioning
PI	Proteaseinhibitor
PK	Pharmacokinetics
PP	Per Protocol
QoL	Quality of Life
RAMs	Resistance Associated Mutations
RCT	Randomized Controlled Trial
RE	Role Emotional
RNA	Ribonucleic Acid
RP	Role Physical
RPV	Rilpivirin
RT	Reverse Transkriptase
SAE	Serious Adverse Event
SF	Social Functioning (soziale Funktionen)
SF-36v2	Short Form 36 Health Outcomes Survey, Version 2
SF-6D	Short Form 6 Dimensions
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardized Mean Difference
STE	Surrogate Threshold Effects
STR	Single Tablet Regimen (Eintablettenregime, Single-Tablet-Regime)

STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwere unerwünschte Ereignisse
TDF	Tenofoviridisoproxil (vorliegend als Fumarat)
THRIVE	TMC278 against HIV, in a once-daily Regimen Versus Efavirenz
TLOVR	Time to Loss of Virological Ansprechen
TMC278	Rilpivirin
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TVD	Truvada®
UE	Unerwünschtes Ereignis
Veff	Virological Failure based of Efficacy Criteria
VL	Viral Load
Vres	Virological Failure based of Resistance Criteria
Vs	Versus
VT	Vitality
WHO	World Health Organization
ZDV	Zidovudin
ZNS	Zentralnervensystem

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 Ausarbeitung ist die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von Eviplera[®], das zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) bei antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA Kopien/ml angewendet wird. Eviplera[®] ist ein sogenanntes Eintablettentherapie (Single-Tablet-Regime (STR)) und beinhaltet die Wirkstoffe Rilpivirin (RPV) aus der Substanzklasse der NNRTIs in Kombination mit Emtricitabin (FTC) und Tenofoviridisoproxil (TDF) aus der Substanzklasse der NRTIs. STR enthalten eine komplette antiretrovirale Kombinationstherapie (ART) in einer Tablette und werden einmal täglich eingenommen. Die Gleichwertigkeit der Bioverfügbarkeit der Einzelsubstanzen mit dem Kombinationsarzneimittel (STR) wurde mittels einer Bioäquivalenzstudie belegt. (EMA 2011)

Die Darstellung des Nutzens und Zusatznutzens von Eviplera[®] basiert einerseits auf Ergebnissen aus randomisierten, kontrollierten Phase-3-Studien mit den Einzelkomponenten, nachfolgend jeweils unter (A) dargestellt. Des Weiteren wird ein Zusatznutzen hinsichtlich der STR-Formulierung auf Basis des Zusammenhanges zwischen STR, Adhärenz und Krankheitsprogression unter (B) dargestellt. Relevant ist die STR-Formulierung sowohl für den Versorgungsbedarfs (Modul 3.2.2), also auch für den Zusatznutzen für Patienten (Modul 4.3.2.3). Entsprechend wird die Rolle des STR sowohl in Modul 3 (Versorgungsbedarf auf der Systemebene) als auch in Modul 4 (Determinante des Zusatznutzens) systematisch integriert. Limitationen hinsichtlich der Datenlage ergeben sich aus der Tatsache, dass die Vorteile eines STR im Vergleich zu Mehrtablettentherapie bzw. mehrmals täglicher Gabe nicht in verblindeten, placebo-kontrollierten Studien (RCT) untersucht werden können. Vor diesem Hintergrund wurden die entsprechenden Unterlagen – hier erfolgte eine Fokussierung auf Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen sowie relevante Aussagen in Behandlungsleitlinien – im Kapitel „4.3.2.3 Weitere Untersuchungen“ dargestellt.

Datenquellen

(A) Die Suche nach relevanten Studien für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens der Wirkstoffkombination von Eviplera[®] wurde systematisch in Studienregistern und bibliografischen Datenbanken durchgeführt. Es wurden zwei randomisierte, aktiv kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-3-Studien (ECHO und THRIVE) zu Wirksamkeit und Sicherheit von Rilpivirin bei nicht vorbehandelten Patienten identifiziert. Der Beleg des Zusatznutzens in Bezug auf Wirksamkeit, Sicherheit und Lebensqualität der antiretroviralen Kombinationstherapie basiert auf 48-Wochen-Analysen, die auch Grundlage

für die Zulassung bei der EMA und der FDA waren. Die Daten wurden nicht auf Basis des STR, sondern mit der Kombination aus Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil [*Truvada*[®]] erhoben.

Als Datenquellen für das Dossier wurden die Publikationen sowie die vollständigen Studienberichte herangezogen. Obwohl zu Rilpivirin derzeit schon 96-Wochen-Daten veröffentlicht sind, lagen uns die detaillierten Studienberichte der 96-Wochen Auswertungen für die relevante Population (Viruslast ≤ 100.000 Kopien/ml mit Emtricitabin (FTC) und Tenofoviridisoproxil (TDF) als Basistherapie) zum Zeitpunkt der Datenauswertung nicht vor. Dies hat u.a. damit zu tun, dass die Gilead Sciences keinen direkten Zugang zu diesen Daten hat und sämtliche Datenanalysen über den Patentinhaber Tibotec, Inc. laufen. Diese fokussierten sich auf die 48-Wochen-Daten aufgrund ihrer Zulassungsrelevanz für den deutschen bzw. europäischen Kontext. Weder die EMA noch die FDA hatten für das Zulassungsverfahren von Eviplera[®] bzw. Complera[™] systematische Auswertungen für die Population mit einer Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml/ml gefordert. Entsprechend der Dossier-Systematik des G-BA war es notwendig, eine differenzierte Analyse der 48-Wochen-Daten für die Population durchzuführen, die bei einer Ausgangsviruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml/ml und mit der Wirkstoffkombination aus Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (enthalten in Eviplera[®]) bzw. der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil) behandelt wurde.

Beide Studien ECHO und THRIVE untersuchten neben Patienten mit einer Viruslast von ≤ 100.000 Kopien/ml auch solche mit einer Viruslast > 100.000 Kopien/ml einschlossen. Die THRIVE Studie untersuchte zudem in beiden Vergleichsarmen auch Patienten, die nicht mit der NRTI-Basistherapie Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil, sondern (30%) mit Zidovudin/Lamivudin (*Combivir*[®]) bzw. (10 %) mit Abacavir/Lamivudin (*Kivexa*[®]) behandelt wurden.

Neue Auswertungen der Daten durch die Firma Tibotec wurden somit notwendig. Dies reduzierte die Patientenzahlen im Vergleich zu der ursprünglichen Gesamtstudienpopulation deutlich (n=544 statt n=1368) mit entsprechende Auswirkungen auf das Erreichen von Signifikanzleveln bei einzelnen Endpunkten. Um ein vollständiges Bild von den Daten der Zulassungspopulation – erwachsene HIV-1-Patienten mit einer Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml nachfolgend als „Zulassungspopulation“ bezeichnet - zu liefern, werden im Dossier ergänzend die THRIVE-Daten aus der Patientengruppe ≤ 100.000 Kopien/ml berichtet, unabhängig von der NRTI-Basistherapie.

(B) Zur ergänzenden Darstellung des Zusatznutzens eines STR im Vergleich zur Einzelkomponentengabe in Kapitel 4.3.2.3 wurde eine strukturierte Suche mit dem Fokus auf aktuelle relevante Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen durchgeführt. Einzelstudien wurden nicht per se ausgeschlossen. Aufgrund der Heterogenität der hier möglichen Fragestellungen und Studiendesigns wurde keine systematische Suche entsprechend **(A)** durchgeführt, sondern generell nach möglichst aktuellen Publikationen gesucht, welche den Zusammenhang zwischen Darreichungsform, Adhärenz und Krankheitsprogression quantitativ untersuchten.

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

(A) Für die in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Phase-3-Studien wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse bewertet. Dazu wurden endpunktübergreifende und endpunktspezifische Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, in Analogie zur Vorgehensweise des IQWiG systematisch extrahiert und bewertet. Die Ergebnisse wurden in Meta-Analysen gepoolt, und die Odds Ratio bzw. Standardized Mean Difference (SMD) sowie das Konfidenzintervall und die Heterogenität berechnet.

(B) Zur Untersuchung der hier interessierenden Fragestellungen können naturgemäß keine verblindeten Studien herangezogen werden. Um eine möglichst hohe Aussagekraft zu gewährleisten wurden vorrangig Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen betrachtet.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

(A) In den Meta-Analysen für das virologische Ansprechen (Viruslast), das virologische Versagen und das immunologische Ansprechen (CD4-Zellzahl) zeigte sich für die Population, die als Basistherapie Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil erhalten hatte, eine Gleichwertigkeit von Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil vs. Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil. Bei Einzelbetrachtung der Zulassungspopulation in THRIVE – unabhängig von der NRTI-Basistherapie – fand sich sogar ein signifikanter Vorteil von Rilpivirin vs. Efavirenz hinsichtlich der virologischen Ansprechen (90,9 % vs. 83,8 %; Differenz: 7,1 % (95%-KI: [0,2; 13,9] p = 0,047).

In beiden Phase-3-Studien wurde das bessere Nebenwirkungsprofil von Rilpivirin im Vergleich zu Efavirenz deutlich. Die statistischen Auswertungen der Zulassungspopulation bzw. deren Meta-Analysen zeigen für Rilpivirin signifikant weniger unerwünschte Ereignisse der Grade 3 oder 4 im Vergleich zur Efavirenz (OR = 0,50; 95%-KI [0,30; 0,83] p = 0,008). Zudem führt Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie allgemein zu signifikant weniger zentralnervösen Störungen (OR = 0,53; 95%-KI [0,37; 0,75] p = 0,0003), signifikant weniger Schwindelgefühl (OR = 0,30 95%-KI [0,19; 0,47] p < 0,00001) sowie signifikant weniger Hautausschlägen (OR = 0,36; 95%-KI [0,15; 0,85] p = 0,02).

Auch die Meta-Analysen zur Veränderung der Lebensqualität nach SF-6D gegenüber Baseline konnten für Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil im Vergleich zu Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil mit einer SMD 0,21 (95 %-KI: [0,00; 0,41], p = 0,05) einen Vorteil aufweisen. Bei Einzelbetrachtung der Population mit einer Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml in THRIVE – unabhängig von der NRTI-Basistherapie – fand sich ein signifikanter Vorteil von Rilpivirin vs. Efavirenz hinsichtlich der Lebensqualität (Differenz: 0,035% (95%-KI: [0,001; 0,070] p = 0,043).

(B) In den Studien ECHO und THRIVE wurden die Einzelkomponenten der Regime mittels mehrmals täglicher Tabletteneinnahme verabreicht. Dies war notwendig, um eine sachgerechte Verblindung der Studien sicherzustellen. Neben den bereits dargestellten Zusatznutzen-Aspekten aus den Bereichen Wirksamkeit, Sicherheit und Lebensqualität ist ergänzend von einem Zusatznutzen auszugehen, der sich durch die Formulierung von Eviplera[®] als STR ergibt.

Die meta-analytische Zusammenfassung aktueller randomisiert-kontrollierter Studien zeigt eine signifikant verbesserte Adhärenz und damit einhergehend eine bessere virale Suppression zu Gunsten einer Einmalgabe der Therapie im Vergleich zur Zweimalgabe (0,06; 95 %-KI: [0,01; 0,10]; p = 0,010). Die Ergebnisse fallen noch deutlicher aus, wenn nur die Studien mit nicht vorbehandelten Patienten betrachtet werden (0,08; 95 %-KI: [0,01; 0,15]; p = 0,03). Auch eine Verminderung von Krankenhauseinweisungen wurde in einer Studie zu STR berichtet (OR = 0,770, p < 0,01).

Im Umkehrschluss bedingt verminderte Adhärenz eine höhere Wahrscheinlichkeit für ein Therapieversagen bzw. für die Entwicklung von Resistenzmutationen. Ein erneutes Ansteigen der Viruslast erhöht die Wahrscheinlichkeit für eine klinische Krankheitsprogression (AIDS-assoziierte Erkrankungen oder Tod), sowie die unbedingte Notwendigkeit einer Umstellung auf andere, meist komplexere und kostenintensivere Therapieoptionen. Anhand des bislang einzigen zugelassenen STR Atripla[®] wurden signifikante und versorgungsrelevante Vorteile der STR Formulierung gegenüber der Gabe von Einzelsubstanzen hinsichtlich virologischem Ansprechen, Resistenzentwicklung und Krankheitsprogression aufgezeigt, die insbesondere die Prognose für den einzelnen Patienten verbessern. Diese Daten werden ausführlich in Kapitel 4.3.2.3.3 dargestellt.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

(A) Als Datenquellen für das Dossier wurden die Publikationen sowie die vollständigen Studienberichte herangezogen und differenzierte nachträgliche Analysen zur Subgruppe der Population mit einer Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml/ml und der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt, da diese für die Zulassungen durch FDA und EMA nicht vorzulegen waren. Die Patientenzahlen waren dadurch im Vergleich zu der ursprünglichen Gesamtstudienpopulation deutlich reduziert (n=544 statt n=1368).

Dennoch zeigten sich signifikante Vorteile von Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil gegenüber Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil bei den unerwünschten Ereignissen. Dies betrifft insbesondere Ereignisse der Grade 3 und 4, d.h. schwere und potentiell lebensbedrohliche unerwünschte Ereignisse, für die eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens nachgewiesen werden konnte. Zudem führt Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu signifikant weniger zentralnervösen Störungen, Schwindelgefühl sowie Hautausschlägen. Bei Betrachtung der Einzelereignisse Schwindelgefühle und Rötungen fand sich gemäß der

quantitativen Operationalisierung des IQWiG nach A11-02 eine „moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens“.

(B) Die Vorteile hinsichtlich schwerer und potentiell tödlicher unerwünschter Ereignisse sowie Einzelereignissen wie Schwindelgefühl, oder Hautreaktionen können sich maßgeblich auf die Adhärenz auswirken, insbesondere bei HIV-infizierten Patienten, die die Therapie lebenslang einnehmen müssen. Die Adhärenz korreliert wiederum mit Krankheitsprogression, Resistenzentwicklung und Morbidität bzw. Mortalität wie in Kapitel 4.3.2.3.3 dargestellt. Wichtige Faktoren, die die Adhärenz bei komplexen und langfristigen Therapien beeinflussen, sind u.a. die Gesamtmenge der einzunehmenden Tabletten, die Applikationsform, die Häufigkeit der Einnahme sowie die Auswirkungen auf unerwünschte Nebenwirkungen und die Verträglichkeit. (Libre 2011) Die Verbesserung der Adhärenz bei HIV-1-Patienten wird demnach mehr und mehr zu einem Fokus der Behandlung, und vereinfachte Einnahmeformen, wie STR, zu einem entsprechend wichtigen Baustein der Medical Needs. Klinische Leitlinien sowie Zulassungsbehörden, wie z.B. die EMA, unterstreichen entsprechend die Bedeutung der vereinfachten Einnahmeformen. (EMEA 2011)

Die Beschreibung der Studien in Kapitel 4.3.2.3.3 dient der Evidenzaufbereitung hinsichtlich des Zusatznutzens eines STR, da dieser am STR Eviplera[®] nicht direkt untersucht wurde sondern nur anhand der Wirkstoffkombination Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil. Die Zulassungsentscheidung bei der EMA und der FDA basiert auf den 48-Wochen-Analysen der Daten der zwei konfirmatorischen randomisierten, kontrollierten Studien mit der Kombination aus NRTI-Basistherapie plus der NNRTI-Einzelsubstanzen Rilpivirin oder Efavirenz sowie dem Beleg der Bioequivalenz für das Kombinationsarzneimittel Eviplera[®] vs. der Einzelsubstanzen in entsprechenden Studien. Diese Daten wurden in beiden Zulassungsverfahren als ausreichend für den Beleg der Wirksamkeit und Sicherheit bewertet. RCTs zur Untersuchung eines STR im Vergleich zu einer Wirkstoffkombination in mehreren Tabletten würden insbesondere Herausforderungen hinsichtlich der Verblindung implizieren.

Ein Vergleich der STR Eviplera[®] und Atripla[®] erfolgt zurzeit durch die randomisierte open-label Phase-3b-Studie (GS-US-264-0110). Eine entsprechende Studie zum direkten Vergleich zwischen dem Eintablettenregime, dem STR, und einem entsprechenden (auch mehrmals täglich einzunehmendem) Kombinationsregime existiert nicht. Das vorliegende Dossier präsentiert eine umfassende Aufarbeitung der Evidenz, um eine entsprechende Schlussfolgerung zum Zusatznutzen eines STR zuzulassen (z.B. anhand des Zusatznutzens des STR Atripla[®] gegenüber einem Non-STR Truvada[®] + Sustiva[®]).

Insbesondere für bislang nicht vorbehandelte Patienten spielt die Adhärenz aufgrund der zu erwartenden lebenslangen Einnahmedauer eine zentrale Rolle. Bisher ist ein im Markt befindliches STR nur für vorbehandelte Patienten verfügbar (Atripla[®], nur für vorbehandelte Patienten mit Viruslast ≤ 50 Kopien/ml zugelassen, Zielgruppe sind Patienten ohne ZNS Probleme). Mit Eviplera[®] steht nun erstmals ein STR für nicht vorbehandelte erwachsener Patienten mit einer Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml zur Verfügung. Zusätzlich

bietet Eviplera® durch seine neue NNRTI-Komponente ein verbessertes Verträglichkeitsprofil insbesondere in Bezug auf zentralnervöse Nebenwirkungen im Vergleich zu Therapiekombinationen, die Efavirenz enthalten.

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 Aufarbeitung ist die Nutzenbewertung von Rilpivirin (RPV) im Vergleich zu Efavirenz (EFV) jeweils in Verbindung mit Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil als NRTI-Basistherapie bei der Behandlung nicht vorbehandelter erwachsener Patienten mit einer Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml. Die Bewertung erfolgt hinsichtlich des Anteils der Patienten mit virologischem Ansprechen (≤ 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml) (berechnet basierend auf der Zeit bis zum Verlust der „virological Response“ (Woche 48 (TLOVR)), dem virologischen Versagen, der immunologischen Antwort (CD4-Zellzahl) und sicherheitsbezogener Ereignisse (Mortalität, (schwere) unerwünschte Ereignisse, Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse) auf der Grundlage von randomisierten, kontrollierten Studien. Endpunkte und Operationalisierung entsprechen den Empfehlungen der FDA und EMEA. (FDA 2002; EMEA 2008)

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.

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien A: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

E1	Patientenpopulation (Indikation)	nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion und einer Plasma-Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml/ml
E2	Intervention	Rilpivirin und Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil
E3	Vergleichstherapie	Efavirenz und Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil
E4	Endpunkte	<p><u>Virologisches Ansprechen:</u> Anzahl der Patienten mit Viruslast ≤ 50 Kopien/ml bis zu Woche 48 Zeit bis zum virologischen Versagen (TLOVR), berechnet nach FDA-Algorithmus</p> <p><u>Virologisches Versagen:</u> Anteil Patienten mit <i>Rebound</i> (Wiederanstieg der Viruslast über 50 Kopien/ml) Anteil Patienten <i>never suppressed</i> (die nie unter die Nachweisgrenze von ≤ 50 Kopien/ml kamen)</p> <p><u>Immunologisches Ansprechen:</u> CD4-Zellzahl (Veränderung ggü. Studienbeginn)</p> <p><u>Sicherheit:</u> Mortalität (Schwere) unerwünschte Ereignisse Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse Ereignisse in verschiedenen einzelnen Kategorien zu Sicherheit</p>
E5	Studientyp (Design)	Randomisiert-kontrollierte Studien
E6	Studiendauer	≥ 48 Wochen
E7	Sprache	Publikationssprache Deutsch oder Englisch
E8	Vollpublikation verfügbar	Ja (Studienbericht)

Die zu prüfende Intervention ist das STR-Arzneimittel Eviplera[®] mit dem Wirkstoff Rilpivirin in Kombination mit der NRTI-Basistherapie (Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil), das in der EU am 28. November 2011 zur Behandlung nicht vorbehandelter erwachsener Patienten mit einer Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml zugelassen wurde. Als Vergleichsintervention wurde Efavirenz, ebenfalls mit der NRTI-Basistherapie Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil gemäß Beratung vom 22. November 2011 durch den G-BA herangezogen.

Anwendungsgebiet gemäß Eviplera[®]-Fachinformation (Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil) (Gilead 2011a):

„Eviplera wird zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) bei antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA Kopien/ml angewendet.“

Anwendungsgebiet NRTI-Basistherapie gemäß Truvada[®]-Fachinformation (Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil) (Gilead 2011b):

„Truvada ist eine Fixkombination aus Emtricitabin und Tenofovirdisoproxilfumarat. Es wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung HIV-1-infizierter Erwachsener im Alter von 18 Jahren und darüber angewendet.“

Anwendungsgebiet der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß Sustiva[®]-Fachinformation (Efavirenz) (Bristol-Myers Squibb 2011)

„SUSTIVA ist zur antiviralen Kombinationsbehandlung von humanem Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1)-infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 3 Jahre angezeigt.“

Für die Nutzenbewertung werden folgende Endpunkte dargestellt:

- Mortalität
- Ansprechen: Anteil von Patienten mit Viruslast unter der Nachweisgrenze von ≤ 50 Kopien/ml Plasma bis Woche 48 auf Basis der TLOVR (*Time to loss of virologic Ansprechen*) gemäß FDA-Algorithmus
- Änderung der Viruslast zwischen Baseline und Woche 48
- Zeit bis zum virologischen Versagen differenziert für
 - „Rebounder“ sind Patienten mit 2 aufeinanderfolgenden Ergebnissen ≤ 50 Kopien/ml vor Woche 48, und darauffolgenden 2 Resultaten ≥ 50 Kopien/ml vor/bei Woche 48.
 - „Never suppressed“ sind Patienten, die zu keinem Zeitpunkt 2 aufeinanderfolgende Werte ≤ 50 Kopien/ml vor Woche 48 aufwiesen.
- Änderung der CD4-Zellzahl zwischen Baseline und Woche 48
- Lebensqualität gemessen mittels des SF36v2 Instruments

- Unerwünschte Ereignisse:
 - Gesamt
 - Schwere unerwünschte Ereignisse
 - Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse differenziert nach
 - dauerhaftem Abbruch und
 - vorübergehendem Abbruch

Die FDA änderte 1997 (nach Einführung der HAART) die Zulassungsbedingungen für HIV-1-Arzneimittel und ließ die Viruslast als primären Surrogatendpunkt für die beschleunigte Prozedur der Zulassung zu – allerdings wurde die Durchführung von weiteren Studien zur Überprüfung der klinisch relevanten Effekte als Bedingung gestellt (*conditional approval*). (Bucher 2010; Mangiapane S et al. 2009)

Daraus abgeleitet machen die therapeutischen HIV-Leitlinien der maßgeblichen EU- und US-Zulassungsbehörden (EMA und FDA) für die primären Endpunkte in randomisierten, kontrollierten Studien folgende Vorgaben:

CHMP-Guideline: *“The proportion of subjects that achieves and maintains undetectable plasma HIV-RNA (i.e. ≤ 50 copies/ml) is the preferred primary efficacy endpoint for studies in treatment naïve as well as treatment experienced populations”*. (EMA 2008)

“The proportion of patients with HIV RNA levels below the assay limit at 48 weeks (or longer) and time-to-loss-of-virologic-Answer will be considered primary endpoints for trials supporting traditional approval.” (FDA 2002)

Für die Definition des virologischen Ansprechens wurde die Vorgabe der CHMP-Guideline (EMA) zugrunde gelegt, die vor allem die Vorgehensweise bei fehlenden einzelnen Messwerten im Verlauf der Studie bestimmen (siehe Erläuterung Tabelle 4-12).

Als Studiendauer für eine Nicht-Unterlegenheitsstudie zur Behandlung nicht vorbehandelter HIV-infizierter Patienten wird von der EMA ein Jahr zum Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit –zwei Jahre zum Nachweis der Langzeitwirksamkeit und -sicherheit – gefordert. Dabei wird als primärer Endpunkt für die Wirksamkeit der Anteil Patienten mit einer Plasma-Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze (≤ 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml) in Woche 48 empfohlen:

CHMP-Guideline: *„In order to show non-inferiority in terms of virological efficacy, a study period of at least one year is needed. It is, however, recommended that these trials should be designed to provide long term safety and efficacy data, i.e. at least for two years. The proportion of patients with plasma HIV-RNA below the limit of quantification (currently ≤ 50 copies/ml) at 48 weeks (or a later time point) is the appropriate primary endpoint in these studies, but time to treatment failure should be provided as secondary endpoint.“* (EMA 2008)

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 bibliographische Suche wurde am 21.09.2011 in MEDLINE, EMBASE sowie den Cochrane-Datenbanken durchgeführt. Für jede Datenbank wurde eine eigene, adaptierte Suchstrategie verwendet. Pro Datenbank wurde eine Suche zu klinischen Studien mit Rilpivirin zur Behandlung HIV-1-infizierter Patienten durchgeführt. Es wurde keine zeitliche Einschränkung der Suche vorgenommen.

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.

Durchsucht wurden die Studienregister clinicaltrials.gov, clinicalstudyresults.org und das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP, Suchportal der WHO). Die Suchstrategie richtete sich nach der jeweiligen Suchplattform – als Suchstrategie wurden

die Intervention („Rilpivirin“) sowie die Indikation („HIV/AIDS“) eingesetzt. Es wurde keine zeitliche Einschränkung der Suche vorgenommen. Die Recherche erfolgte am 06.08.2011. Es wurde zudem firmenintern bei Gilead nach laufenden Studien recherchiert.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Die Liste der Treffer wurde hinsichtlich prädefinierter Selektionskriterien von zwei Reviewern unabhängig voneinander durchgesehen. Publikationen und Ergebnisse der Registersuche, die eines der Einschlusskriterien nicht erfüllten, wurden ausgeschlossen. Die Volltexte der potentiell relevanten Studien wurden erneut anhand der prädefinierten Kriterien hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Auszuschließende Publikationen wurden mit Angabe des Ausschlussgrundes aufgelistet. Im Fall von Diskrepanzen zwischen den beiden Reviewern wurden diese diskutiert und im Konsens gelöst.

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.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wurde für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet. Dazu wurden folgende, endpunktübergreifenden (A) und endpunktspezifischen (B) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und bewertet:

A. Aspekte des Verzerrungspotentials der Ergebnisse auf Studienebene:

- Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des Behandlers
- Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte

B. Aspekte des Verzerrungspotentials der Ergebnisse von Endpunkten:

- Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips
- Verblindung der Endpunkterheber
- Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte

Das Verzerrungspotenzial wurde jeweils in zwei Kategorien als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. In einem ersten Schritt wurde das Verzerrungspotenzial gesamthaft pro Studie an Hand der unter A aufgeführten Aspekte als „hoch“ oder „niedrig“ bewertet.

Bei einem niedrigen Verzerrungspotenzial kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse der Studie nicht relevant verzerrt sind. Ein hohes Verzerrungspotenzial wurde dann zugewiesen, wenn eine relevante Verzerrung nicht ausgeschlossen werden konnte. Bei einer relevanten Verzerrung auf Studienebene ist die Gesamtaussage der Studie in Frage zu stellen, da eine Behebung der Mängel möglicherweise zu anderen Schlussfolgerungen führen würde.

Anschließend wurde das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für jeden Endpunkt separat ebenfalls in den Kategorien „niedrig“ oder „hoch“ bestimmt.

Die Bewertung des ITT-Prinzips wurde nach folgenden Regeln vorgenommen. (IQWiG 2009) Gingen mehr als 30 % der behandelten Patienten nicht in die Auswertung ein, wurden die Ergebnisse des jeweiligen Endpunkts nicht dargestellt. Fehlten mehr als 15 % der Auswertungspopulation oder betrug die Differenz der zwischen den Behandlungsarmen in der Auswertungspopulation fehlenden Patientendaten mehr als 5 %, wurden die Studien als potenziell hoch verzerrt bewertet.

Wurden weitere Aspekte, die ein Verzerrungspotential für einzelne Zielparameter aufweisen, identifiziert, wurden diese bei der Ergebnisdarstellung zur jeweiligen Studie mitberichtet.

Grundsätzlich müssen die verwendeten Daten und Auswertungen für Patienten mit der zugelassenen Indikation sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapie dargestellt werden. Da die durchgeführten Studien vor der Zulassung durchgeführt wurden und teils andere Vergleichstherapien verwendeten, bilden sie die geforderte Subpopulation nur teilweise ab.

War das Verzerrungspotenzial bereits auf Studienebene mit „hoch“ beurteilt, wurden die Endpunkte jeweils trotzdem neu bewertet.

Dabei hatte die Beurteilung des Verzerrungspotentials keinen Einfluss auf den Einschluss einer Studie für die Nutzenbewertung. So wurden „hoch“ verzerrte Studien nicht ausgeschlossen, die Einstufung dient jedoch als Diskussionsgrundlage für heterogene Ergebnisse und die Einschätzung der Sicherheit einer Aussage.

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.

Auf der Basis der Angaben im Studienbericht wurden alle Detailinformationen zum Studiendesign und den Ergebnisdaten extrahiert und in den vorgegebenen Tabellen und Modulen des Dossiers dokumentiert. Die vorgegebene Tabelle (Item 2b-14b) zu Design und Durchführung der Studie wurde im Anhang des Dossiers nach den Vorgaben von CONSORT für jede Studie separat ausgefüllt, alle Ergebnisdaten werden im Modul 4.3 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.

Die Studien werden anhand von Designcharakteristika (Studiendauer, Zahl der randomisierten Patienten, Ort und Zeitraum der Durchführung, primäre und sekundäre Zielkriterien) beschrieben. Darüber hinaus wird die krankheitsspezifische Therapie in den eingeschlossenen

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.

Studien dargestellt. Die Studienpopulationen wird anhand der wesentlichen Ein- und Ausschlusskriterien, demografische Daten (Alter, Geschlecht), Dauer der HIV-Infektion, Viruslast und CD4-Zellzahl beschrieben. Die Studienpopulationen in den einzelnen Studien sowie die Behandlungsgruppen innerhalb der einzelnen Studien werden deskriptiv verglichen. Dabei werden die Ein- und Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie ebenfalls pro Studie dokumentiert.

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten für die jeweiligen Behandlungsarme. Zunächst wurden die in den Studien verwendeten Endpunkte den im Berichtsplan definierten Zielgrößen zugeordnet (Operationalisierung des Endpunkts). Die detaillierten Daten pro Endpunkt inklusive aller Auswertungen werden pro Endpunkt in einem eigenen Kapitel dargestellt.

Die dargestellten Ergebnisse beziehen sich nur auf die Zulassungspopulation nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA Kopien/ml bei Baseline. Verglichen wird die Intervention Rilpivirin mit NRTI-Basistherapie Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil [*Truvada*[®]] und Efavirenz mit gleicher Basistherapie (Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil). Die THRIVE-Studie untersuchte in beiden Vergleichsarmen zudem auch Patienten, die nicht mit der NRTI-Basistherapie Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil, sondern (30%) mit Zidovudin/Lamivudin (Combivir[®]) bzw. (10%) mit Abacavir/Lamivudin [*Kivexa*[®]] behandelt wurden. In die Meta-Analyse flossen nur die Ergebnisse mit der NRTI-Basistherapie Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil [*Truvada*[®]] in Kombination mit der zweckmässigen Vergleichstherapie Efavirenz ein. Aus beiden Studien wurden nur die Daten der Zulassungspopulation mit einer Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml verwendet.

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

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

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 Berechnungen für die Meta-Analysen beruhen auf den Angaben zur Anzahl der ausgewerteten Patienten in ECHO und THRIVE. War diese nicht angegeben, wurde die Zahl der randomisierten Patienten verwendet. Voraussetzung für diese Vorgehensweise war die Angabe innerhalb der Studienbeschreibung, dass das ITT-Prinzip verwendet wurde.

Weiterhin wurden für die Meta-Analysen die extrahierten Daten für die weiteren Berechnungen verwendet. Waren in den Publikationen bzw. Studienberichten lediglich Prozentzahlen oder SE-Werte angegeben, wurden diese in absolute Patientenzahlen bzw. in SD-Werte umgerechnet.

Für die primäre Analyse wurde ein Modell mit zufälligen Effekten verwendet. Mit abnehmender Heterogenität der Einzelstudienergebnisse konvergiert das Modell mit zufälligen Effekten gegen ein Modell mit festen Effekten. Bei völliger Homogenität der Einzelstudien ($I^2 = 0$) liefern die Modelle identische Ergebnisse.

Für kontinuierliche Variablen wurde die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD – Standardized Mean Difference) als Effektmaß eingesetzt. In der Definition der Cochrane Collaboration – die Meta-Analysen wurden mittels Review Manager 5 durchgeführt – entspricht die SMD dem Hedge's (adjusted) g. Die SMD wurde gewählt, um identische Outcomes auch dann in Meta-Analysen zusammenfassen zu können, wenn diese in den Studien mittels unterschiedlicher Skalen gemessen wurden. Bei binären Variablen wurden Meta-Analysen in Analogie zur Berichterstattung des IQWiG durchgeführt, d. h. z. B. bei der Mortalität die Risikodifferenz als Effektschätzer verwendet. Die Darstellung der Ergebnisse

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.

der Meta-Analysen erfolgt mittels eines Forest Plots, in dem die Effektschätzer der einzelnen Studien und des Gesamteffekts inklusive Konfidenzintervallen grafisch aufgetragen sind. Zur Untersuchung der Heterogenität zwischen den Studien wurde primär das I^2 -Maß verwendet, das eine Einschätzung des Ausmaßes der Heterogenität zulässt:

“Thresholds for the interpretation of I^2 can be misleading, since the importance of inconsistency depends on several factors. A rough guide to interpretation is as follows:

- 0 % to 40 %: might not be important;
- 30 % to 60 %: may represent moderate heterogeneity*;
- 50 % to 90 %: may represent substantial heterogeneity*;
- 75 % to 100 %: considerable heterogeneity*.

*The importance of the observed value of I^2 depends on (i) magnitude and direction of effects and (ii) strength of evidence for heterogeneity (e. g. P value from the chi-squared test, or a confidence interval for I^2).” (Higgins et al. 2008)

Die Meta-Analysen wurden unter Verwendung des Review Manager, Version 5.0 durchgeführt.

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.

Sensitivitätsanalysen wurden nicht durchgeführt.

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.

Subgruppenanalysen wurden 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. Lühmann, D. Boulkhemair, 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.*

Indirekte Vergleiche wurden nicht durchgeführt.

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.

In Tabelle 4-2 sind alle randomisierten, kontrollierten Studien aufgeführt, die in Modul 5.3.5.1 mit der Dokumentation zum Antrag auf die Zulassung zum Beleg der Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels Eviplera® bei der EMA im September 2010 eingereicht wurden. Zusätzlich sind die laufenden Studien, bei denen Gilead Sponsor ist, aufgeführt.

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

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
TMC278-TiDP6-C209 (ECHO)	ja	laufend 48-Wochen-Bericht verfügbar	96 Wochen	RPV/TDF/FTC (n = 346) EFV/TDF/FTC (n = 344)
TMC278-TiDP6-C215 (THRIVE)	ja	laufend 48-Wochen-Bericht verfügbar	96 Wochen	RPV/ 2 NRTIs (n = 340) EFV/2 NRTIs† (n = 338)
GS-US-264-0110	ja	laufend	96 Wochen	TDF/FTC/RPV STR EFV/FTC/TDF STR
FTC-301A	ja	abgeschlossen	48 Wochen und länger	d4T/ddI/EFV jeweils in Kombination mit FTC oder Placebo
FTC-302	ja	abgeschlossen	48 Wochen	FTC/d4T/NVP 3TC + d4T + NVP oder EFV
FTC-303	ja	abgeschlossen	48 Wochen	Patienten die von 3TC auf FTC wechselten, während die momentane Basistherapie beibehalten wurde Arm 2: Patienten setzten die momentane 3TC-beinhaltende Therapie fort
GS-98-902	ja	abgeschlossen	48 Wochen	TDF 75 mg QD TDF 150 mg QD TDF 300 mg QD Placebo Jeweils in Kombination mit anderen retroviralen Medikamenten
GS-99-907	ja	abgeschlossen	48 Wochen	TDF 300 QD Placebo QD
GS-99-903	ja	laufend	144 Wochen	D4T + 3TC + EFV + TDF placebo TDF + 3TC + EFV + d4T placebo, PO
GS-01-934	ja	abgeschlossen	144 Wochen; Verlängerung bis zu 288 Wochen	TDF/FTC/EFV Combivir/EFV

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
M02-418	ja	abgeschlossen	96 Wochen	LPV/RTV QD/TDF/FTC LPV/RTV/TDF
GS-MC-164-0111	ja	abgeschlossen	48 Wochen	FTC/TDF/EFV ohne Berücksichtigung der Essenszeiten ZDV/3TC oder Combivir (ZDV/3TC) mit EFV
GS-ES-164-0154	ja	abgeschlossen	72 Wochen	TVD/Lamivudine Patienten setzten die momentane Basistherapie fort oder wechselten auf TVD (FTC/TDF) Alle Patienten setzten die Einnahme der dritten aktiven Komponente ihres HAART-Regimes fort, inkl. eines PI oder eines NNRTI.
R278474-C201	ja	abgeschlossen	7 Tage	TMC278 25 mg/Tag oder gleichartiges Placebo TMC278 50 mg oder gleichartiges Placebo TMC278 100 mg oder gleichartiges Placebo TMC278 150 mg oder gleichartiges Placebo
TMC278-C204	ja	laufend	240 Wochen (optionale Extension)	Einmal täglich TMC278 25, 75, oder 150 mg + EFV 600 mg Jeweils in Kombination mit 2 N[t]RTIs: AZT/3TC oder TDF/FTC (durch den Investigator ausgewählt)
GS-US-264-0106	nein	laufend	Wochen plus 30 Tage Nachbeobachtung	Behandlungsarm 1: Wechsel von einem "Fixed-dose regimen" (Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir) auf ein 1-Tabletten Regime Behandlungsarm 2: Verzögerter Wechsel von einem "Fixed-dose regimen" (Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir) nach Verbleib auf dem momentanen antiretroviralen Regime, bestehend aus Ritonavir-boosted Plund zwei NRTIs für die ersten 24 Wochen nach Baseline.

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

Stand: 25.11.2011

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

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
GS-US-264-0110	Laufende Studie
GS-99-903	Laufende Studie, Zulassungsstudie für Tenofoviridisoproxil (TDF, Wirkstoff des STR), enthält kein Rilpivirin
GS-US-264-0106	laufend
TMC278-C204	Laufende Studie, Phase-2b-Studie für Rilpivirin zur Auswahl der Dosis für Phase 3 (<i>Proof-of-Concept</i> -Studie), keine konfirmatorische Studie für Rilpivirin
FTC-301A	Zulassungsstudie für Emtricitabin (FTC, Wirkstoff des STR), enthält kein Rilpivirin
FTC-302	Zulassungsstudie für Emtricitabin (FTC, Wirkstoff des STR), enthält kein Rilpivirin
FTC-303	Zulassungsstudie für Emtricitabin (FTC, Wirkstoff des STR), enthält kein Rilpivirin
GS-98-902	Zulassungsstudie für Tenofoviridisoproxil (TDF, Wirkstoff des STR), Phase 2, enthält kein Rilpivirin
GS-99-907	Zulassungsstudie für Tenofoviridisoproxil (TDF, Wirkstoff des STR), enthält kein Rilpivirin
GS-01-934	Zulassungsstudie für den Vergleich von Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil/Efavirenz bzw. Efavirenz/Combivir, enthält kein Rilpivirin
M02-418	Phase-3b-Studie für Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (FTC/TDF, Wirkstoffe aus STR), enthält kein Rilpivirin
GS-MC-164-0111	Phase-3b-Studie für Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (Wirkstoffe aus STR), enthält kein Rilpivirin
GS-ES-164-0154	Phase-4-Studie für Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (FTC/TDF, Wirkstoffe aus STR), enthält kein Rilpivirin
R278474-C201	Phase-2a-Studie für Rilpivirin, keine konfirmatorische Studie für Rilpivirin

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.

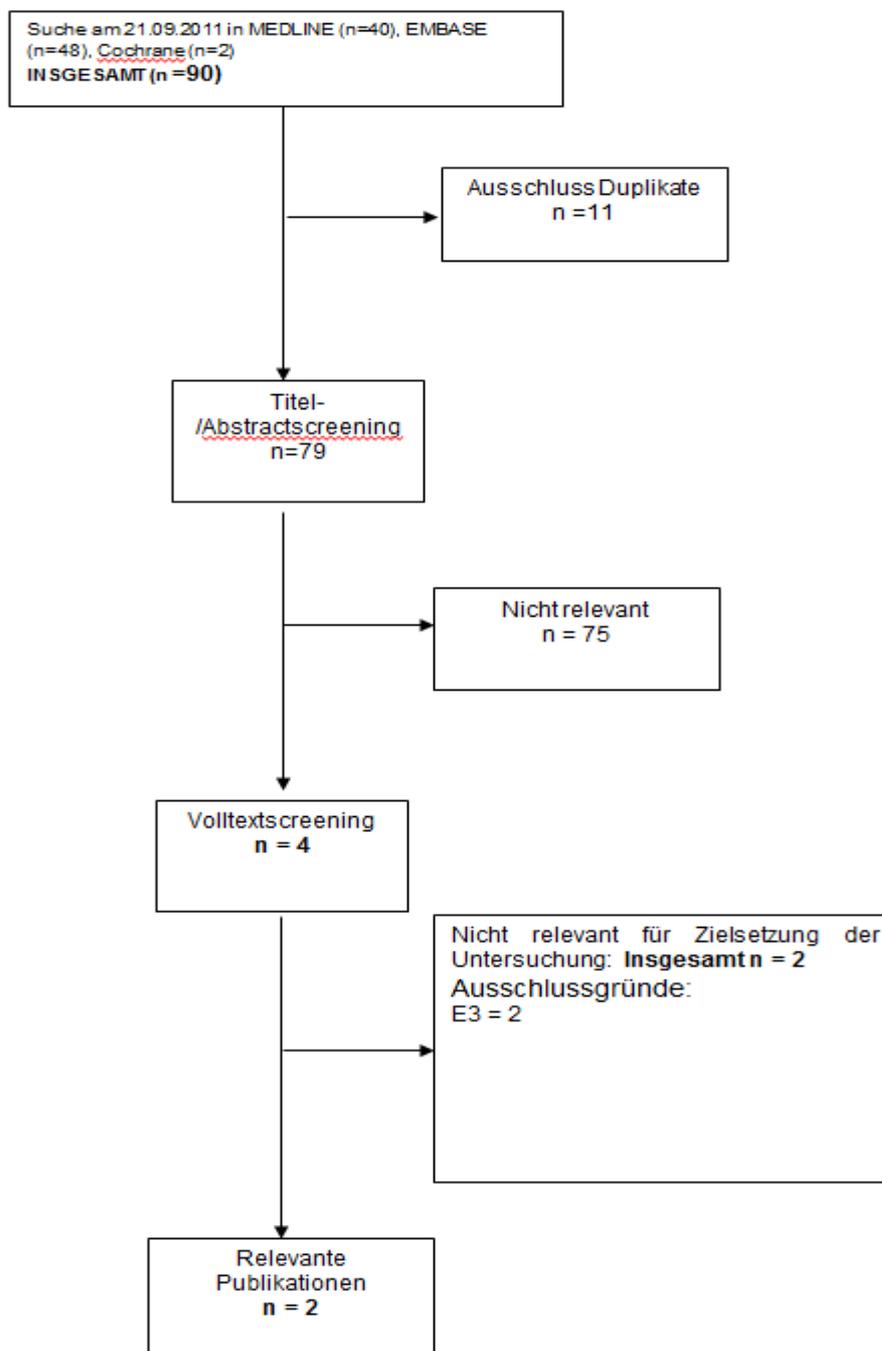


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Publikationen der Phase-3-Studien ECHO und THRIVE wurden durch die Literaturrecherche identifiziert. (Cohen et al. 2011; Molina et al. 2011) Weitere relevante Publikationen bzw. Studienberichte und Präsentationen zu ECHO und THRIVE wurden außerhalb der bibliographischen Recherche identifiziert und zur Vollständigkeit hier zitiert. (Cohen et al. 2010; Cohen et al. 2011; Hodder et al. 2010; Mills et al. 2011a; Mills et al.

2011b; Nelson et al. 2011a; Nelson et al. 2011b; Rimsky et al. 2011) Die statistischen Berichte zu den 96-Wochen-Analysen liegen noch nicht vor und können deshalb nicht in dieser Nutzenbewertung mit eingereicht 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 4-2) 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 4-4: 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)
TMC278-TiDP6-C209 (ECHO)	clinicaltrials.gov http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00540449?term=rilpivirine&rank=18	ja	ja
TMC278-TiDP6-C215 (THRIVE)	clinicaltrials.gov http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00543725?term=rilpivirine&rank=19	ja	ja

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 4-5: 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						
--						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
TMC278-TiDP6-C209 (ECHO)	ja		ja	Ja (Boven et al. 2010b)	Ja http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00540449?term=rilpivirine&rank=18	Ja (Molina et al 2011)
TMC278-TiDP6-C215 (THRIVE)	ja		ja	Ja (Boven et al. 2010a)	Ja http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00543725?term=rilpivirine&rank=19	Ja (Cohen et al 2011)
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.						

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.

Die folgende Abbildung 2 fasst das Studiendesign der für die Bewertung von Eviplera® relevanten Phase-3-Studien ECHO und THRIVE zusammen.

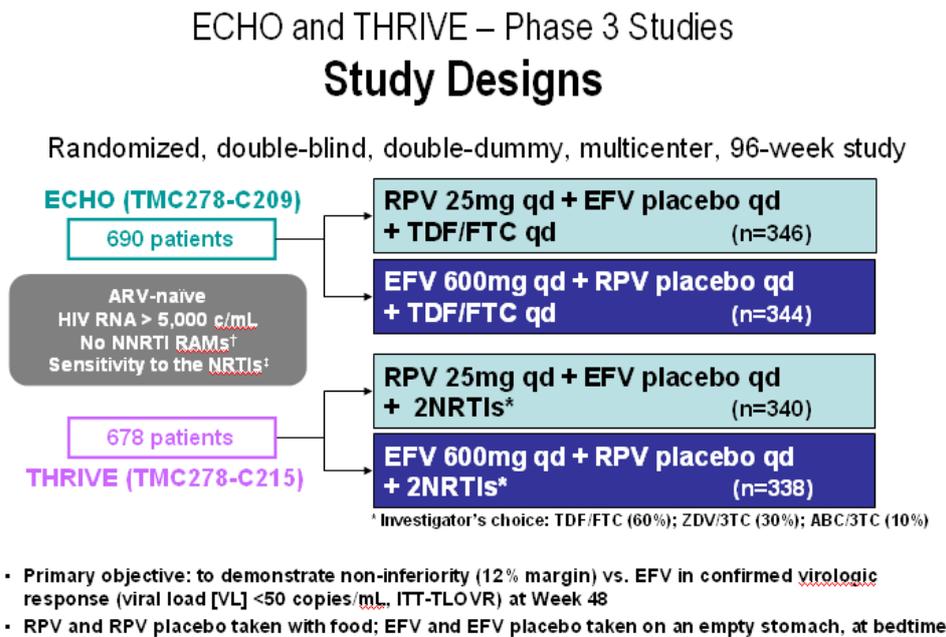


Abbildung 2: ECHO und THRIVE Studiendesign

Tabelle 4-6: 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
TMC278- TiDP6-C209 (ECHO)	RCT, doppelblind, doppel-dummy	Antiretroviral nicht vorbehandelte HIV infizierte Patienten mit ≥ 5000 Kopien/ml HIV-1 RNA, Antiretroviral- Naïve, ansprechend auf das 2 N(t)RTI Hintergrundregime, und ohne NNRTI Resistenzen assoziierte Mutationen (RAMs) im Screening Genotyp	RPV 25mg OD + EFV Placebo OD + TDF/FTC OD (n = 346) EFV 600mg OD + RPV Placebo OD + TDF/FTC OD (n = 344)	Screening: bis zu 6 Wochen Behandlung: 96 Wochen** Follow-up: 4 Wochen	US, Europa (21 Länder) 4/2008 – 2/2010	Primärer Endpunkt war Anzahl der Patienten mit einer Plasma-Viruslast von ≤ 50 Kopies/ml in Woche 48 (unter Benutzung der TLOVR Zurechnung). Weitere Messungen zur Wirksamkeit waren der Anteil von Respondern mit der Zeit. Lebensqualität wurde anhand des SF-36 gemessen
TMC278- TiDP6-C215 (THRIVE)	RCT, doppelblind, doppel-dummy	Antiretroviral nicht- vorbehandelte HIV infizierte Patienten mit ≥ 5000 Kopien/ml HIV-1 RNA, Antiretroviral- Naïve, ansprechend auf das 2 N(t)RTI Hintergrundregime, und ohne NNRTI Resistenzen assoziierte Mutationen (RAMs)	RPV 25mg OD + EFV Placebo OD + 2 NRTIs (n = 340) EFV 600mg OD + RPV Placebo OD + 2 NRTIs (n = 338) *	Screening: bis zu 6 Wochen Behandlung: 96 Wochen Follow-up: 4 Wochen	US, Europa (21 Länder)	Primärer Endpunkt war Anzahl der Patienten mit einer Plasma-Viruslast von ≤ 50 Kopies/ml in Woche 48 (unter Benutzung der TLOVR Zurechnung). Weitere Messungen zur Wirksamkeit waren der Anteil von Respondern mit der

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

im Screening Genotyp	Zeit. Lebensqualität wurde anhand des SF-36 gemessen
-------------------------	--

* Die vom Studienleiter ausgewählten N(t)RTIs waren zu 10 % Abacavir (ABC)/Lamivudin (3TC), zu 30 % Zidovudin (AZT)/3TC, oder zu 60 % Tenofoviridisoproxil (TDF)/Emtricitabin (FTC).

** Im Dossier werden die 48-Wochen-Daten berichtet, da zu den 96-Wochen-Daten zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Dossiers noch keine statistischen Reports vorlagen

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

Studie	≤Gruppe 1>	≤Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
TMC278-TiDP6-C209 (ECHO)	RPV 25 mg OD + EFV Placebo OD + Fixkombination TDF/FTC (Truvada [®]) 1x täglich oral, bestehend aus TDF 300 mg und FTC 200 mg (n = 346)	EFV 600 mg OD + RPV Placebo OD + Fixkombination TDF/FTC (Truvada [®]) 1x täglich oral, bestehend aus TDF 300 mg und FTC 200mg (n = 344)	Screeningperiode 6 Wochen
TMC278-TiDP6-C215 (THRIVE)	RPV 25 mg OD + EFV Placebo OD + 2 NRTIs (n = 340) Die Basistherapie- Medikation wurde vom Studienleiter gewählt, entweder ABC (600 mg) + 3TC (300 mg), AZT (300 mg) + 3TC (150 mg), oder TDF (300 mg) + FTC (200 mg), STR verabreicht (Epzicom [®] /Kivexa [®] , Combivir [®] , oder Truvada [®] , respektive) oder als Einzelkomponenten verabreicht, falls eine Kombination nicht kommerziell zur Verfügung stand.	EFV 600 mg OD + RPV placebo OD + 2 NRTI (n = 338) Die Basistherapie- Medikation wurde vom Studienleiter gewählt, entweder ABC (600 mg) + 3TC (300 mg), AZT (300 mg) + 3TC (150 mg), oder TDF (300 mg) + FTC (200 mg), STR verabreicht (Epzicom [®] /Kivexa [®] , Combivir [®] , oder Truvada [®] , respektive) oder als Einzelkomponenten verabreicht, falls eine Kombination nicht kommerziell zur Verfügung stand.	Screeningperiode 6 Wochen

Tabelle 4-8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Zulassungspopulation Patienten mit einer Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml; Subpopulation Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil versus Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil

Parameter n (%)	ECHO		THRIVE	
	Rilpivirin N = 181	Efavirenz N = 163	Rilpivirin N = 107	Efavirenz N = 93
Alter, Jahre				
N	181	163	94	87
Mittelwert	37,3	35,7	35,9	35,4
Median (Min - Max)	37,0 (20 - 74)	34,0 (19 - 58)	36,5 (20 - 62)	37,0 (19 - 53)
Geschlecht				
Weiblich	49 (27,1)	36 (22,1)	25 (23,4)	26 (28,0)
Männlich	132 (72,9)	127 (77,9)	82 (76,6)	67 (72,0)
Dauer der Kenntnis HIV Infektion bei Screening, Jahre				
N	181	163	107	93
Mittelwert	2,8	2,3	3,3	3,2
Median (Min - Max)	1,3 (0 - 22)	1,2 (0 - 22)	1,9 (0 - 20)	1,9 (0 - 14)
Viruslast, Kopien/ml				
N	181	163	107	93
Mittelwert	42.046,7	41.088,4	38.988,7	37.248,2
Median (Min - Max)	40.500,0 (156 – 98.600)	35.400,0 (1.010 – 98.200)	33.800,0 (1.480 – 98.500)	31.400,0 (1.140 – 98.000)
CD4 Zellen [absolut], Zellzahl/uL				
N	181	163	107	93
Mittelwert	285,0	302,0	298,1	310,4
Median (Min - Max)	261,0 (7 - 888)	284,0 (18 - 757)	287,0 (5 - 744)	294,0 (21 - 857)

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Zulassungspopulation Patienten mit einer Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml; alle Basistherapien; Ergebnisse aus der Studie THRIVE

Parameter n (%)	THRIVE	
	Rilpivirin N = 187	Efavirenz N = 167

Parameter n (%)	THRIVE	
	Rilpivirin N = 187	Efavirenz N = 167
Alter, Jahre		
N	174	158
Mittelwert	35,5	35,4
Median (Min - Max)	35,0 (19 - 62)	35,0 (19 - 57)
Geschlecht	187 (100)	167 (100)
Weiblich	59 (31,6)	55 (32,9)
Männlich	128 (68,4)	112 (67,1)
Dauer der Kenntnis HIV Infektion bei Screening, Jahre		
N	187	167
Mittelwert	3,1	2,8
Median (Min - Max)	1,9 (0 - 23)	1,5 (0 - 17)
Viruslast, Kopien/ml		
N	187	167
Mittelwert	39.720	38.162
Median (Min - Max)	35.400 (836 – 99.300)	29.700 (1140 – 100.000)
CD4 Zellen [absolut], Zellzahl/uL		
N	187	167
Mittelwert	295,7	302,1
Median (Min - Max)	287,0 (5 - 744)	282,0 (21 – 1.137)

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

ECHO und THRIVE sind zwei randomisierte, doppel-blinde, aktiv-kontrollierte Phase 3 Nicht-Unterlegenheitsstudien. Ziel der Studien war der Beweis der Nicht-Unterlegenheit der Behandlung mit Rilpivirin im Vergleich zu Efavirenz hinsichtlich des Anteils der virologischen Responder (Viruslast ≤ 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml, auf Basis des TLOVR Algorithmus). Die Studienmedikation war Rilpivirin mit unterschiedlicher NRTI-Basistherapie je nach Studie. Die NNRTI-Vergleichstherapie bei beiden Studien war Efavirenz in Kombination mit unterschiedlichen NRTI-Basistherapien je nach Studie. Alle eingeschlossenen Patienten waren nicht vorbehandelt. In ECHO erfolgte eine Stratifizierung nach Screening der Viruslast (≤ 100.000 , > 100.000 bis ≤ 500.000 , und > 500.000 Kopien/ml), in THRIVE nach Viruslast sowie der NRTI-Basistherapie. In ECHO erhielten alle Patienten als Basistherapie N(t)RTIs (Tenofoviridisoproxil und Emtricitabin), verabreicht als Fixkombination im Arzneimittel Truvada®. In THRIVE konnte die NRTI-Basistherapie vom Studienarzt ausgesucht werden (Emtricitabin/Lamivudin, Zidovudin/Lamivudin oder

Tenofoviridisoproxil/Emtricitabin), verabreicht als Fixkombination in einer Tablette verabreicht ([*Epzicom*[®]]/[*Kivexa*[®]], [*Combivir*[®]], bzw. [*Truvada*[®]]) oder als separate Komponenten falls keine entsprechende kommerzielle Fixkombination verfügbar war.

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 4-10: 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			
TMC278-TiDP6-C209 (ECHO)	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
TMC278-TiDP6-C215 (THRIVE)	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie ECHO und THRIVE wurde die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt, die Verteilung auf die Gruppen sowie der Verlauf der Studien waren adäquat verblindet für Patienten und Behandler. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Beide Studien haben ein niedriges Verzerrungspotenzial, da sie die geforderten Kriterien nach Minimierung eines Verzerrungsrisikos erfüllen.

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 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Virologische Ansprechen	Virologisches Versagen	Immunologische Antwort (CD4-Zellzahl)	Lebensqualität	Sicherheit
ECHO	ja	ja	ja	ja	ja
THRIVE	ja	ja	ja	ja	ja

4.3.1.3.1 Virologisches Ansprechen – 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.

Tabelle 4-12: Operationalisierung Virologisches Ansprechen

Studie	Operationalisierung
TMC278-TiDP6-C209 (ECHO)	Anzahl (%) der Patienten mit einer Viruslast ≤ 50 Kopien/ml in Woche 48 (TLOVR) nach FDA-TLOVR-Algorithmus*. Um als Responder zu gelten, muss ein Patient bei zwei aufeinanderfolgenden Visiten eine Viruslast von weniger als 50 Kopien/ml aufweisen. Für ein <i>Loss to Ansprechen</i> sind zwei aufeinanderfolgende gemessene Viruslasten von mehr als 50 Kopien/ml erforderlich. Patienten werden bei allen nachfolgenden Visiten, nachdem <i>Loss to Ansprechen</i> bestätigt wurde, als <i>Non-responder</i> eingestuft, auch wenn zwischenzeitlich eine erneute Ansprechen gemessen wurde. Auch Patienten die die Studie vorzeitig abbrechen, werden danach, bis zum ansonsten berechneten Cut-off-Zeitpunkt, als <i>Non-responder</i> gezählt. Außerdem werden fehlende Viruslastwerte nur dann als Ansprechen gewertet, wenn die vorherige und die nachfolgende Visite als Ansprechen eingestuft wurden.
TMC278-TiDP6-C215 (THRIVE)	Anzahl (%) der Patienten mit einer Viruslast ≤ 50 Kopien/ml in Woche 48 (TLOVR) nach FDA-TLOVR-Algorithmus*. Um als Responder zu gelten, muss ein Patient bei zwei aufeinanderfolgenden Visiten eine Viruslast von weniger als 50 Kopien/ml aufweisen. Für ein <i>Loss to Ansprechen</i> sind zwei aufeinanderfolgende gemessene Viruslasten von mehr als 50 Kopien/ml erforderlich. Patienten werden bei allen nachfolgenden Visiten, nachdem <i>Loss to Ansprechen</i> bestätigt wurde, als <i>Non-responder</i> eingestuft, auch wenn zwischenzeitlich eine erneute Ansprechen gemessen wurde. Auch Patienten die die Studie vorzeitig abbrechen, werden danach, bis zum ansonsten berechneten Cut-off-Zeitpunkt, als <i>Non-responder</i> gezählt. Außerdem werden fehlende Viruslastwerte nur dann als Ansprechen gewertet, wenn die vorherige und die nachfolgende Visite als Ansprechen eingestuft wurden.

* Der Algorithmus zeigt ein Verfahren auf, mit dem die Zensierung („Fortschreibung“) von Daten bei fehlenden Visiten definiert wird. (FDA 2002) Die Berechnung des Anteils der Responder wird hierbei unter Berücksichtigung der Zeit bis zum Verlust des virologischen Ansprechens bei jedem einzelnen Patienten berechnet.

Berechnung der Zeit bis zum virologischen Versagen (TVLOR) nach FDA (FDA 2002)

Auf Basis der virologischen Daten für Woche 48 können Analysen zum Vergleich der Zeit bis zum virologischen Versagen mittels des folgenden Algorithmus analysiert werden:

1. Für Punkt 2 und 3 (siehe unten): Alle Visiten ohne Daten werden nicht berücksichtigt. Im Folgenden wird mit *Visite* eine Visite mit einem gemessenen Wert für die Viruslast bezeichnet. Alle verfügbaren Visiten, inklusive nicht-geplanter Visiten und nach Woche 48, sollten nicht in die Kalkulation einbezogen werden. Fehlende Daten für Visiten oder andere Zeitpunkte sollten nicht intrapoliert werden.
2. Patienten, die vor dem Auftreten eines der folgenden Ereignisse nie eine bestätigte Reduktion des RNA-Levels unter der Nachweisgrenze (*Assay limit*) (an zwei aufeinanderfolgenden Visiten) hatten, werden als „Versagen zum Zeitpunkt 0 („*failed at time 0*“))“ bezeichnet.
 - a. Tod
 - b. Einführung einer neuen antiretroviralen Substanz im Therapieregime. Ausnahmen können für bestimmte, vorher spezifizierte Änderungen der Basistherapie bei denen der Grund für die Änderung in einer Toxizität oder

einer Intoleranz gegenüber der Basistherapie und nicht gegenüber der Studienmedikation oder der Kontrollmedikation besteht, gemacht werden.

- c. Letzte verfügbare Visite.
3. Für alle Patienten, die eine bestätigte Reduktion des HIV-1-RNA-Levels unter der Nachweisgrenze (zwei aufeinanderfolgende Visiten) hatten, wird die Zeit vom Versagen bis zum frühesten Zeitpunkt gemäß den nachstehenden Auswahlmöglichkeiten bestimmt, mit Modifikationen, wie unter 4. beschrieben:
 - a. Zeit bis zum Ereignis, wie unter 2b beschrieben
 - b. Zeit bis zum „*loss to follow-up*“
 - c. Zeit mit gesichertem Level oberhalb der Nachweisgrenze. „Gesichert“ wird definiert als zwei Messwerte an zwei aufeinanderfolgenden Visiten über der Nachweisgrenze oder eine Visite mit Messwerten über der Nachweisgrenze und nachfolgendem „*loss to follow-up*“.
 - d. Todeszeitpunkt.
 4. Wenn der Zeit bis zum virologischen Versagen, wie oben definiert, die unmittelbar vorhergehende geplante Visite oder mehrere aufeinanderfolgende fehlende geplante Visiten vorausgehen, wird der Zeitpunkt des virologischen Versagens durch den Zeitpunkt der ersten dieser fehlenden Visiten ersetzt.

Berechnung der Anteile an Erfolg sowie Darstellung der Daten

Die Gründe für ein Versagen in Woche 48 sollten der primäre Grund für das früheste Therapieversagen sein.

Alle Visiten, an denen Patienten einen gesicherten virologischen Erfolg (zwei aufeinanderfolgende Visiten unterhalb der Nachweisgrenze) erreichten und kein Versagen entsprechend dem Verlust des virologischen Ansprechens gemäß dem oben aufgeführten Algorithmus zeigten, sollten als Responder gewertet werden.

Alle anderen Patienten sollten in einer der unten aufgeführten adäquaten Kategorien (siehe Tabelle unterhalb) gelistet werden.

Die Zeitfenster für Visiten („*visit windows*“) sollten im Vorhinein im Protokoll festgelegt werden. Alle Ereignisse, die während dieses Zeitraums auftreten, sollten als Ereignis für diese Visite gezählt werden.

Im Auswertungsplan für die Subgruppenanalysen, die für dieses Dossier durchgeführt wurden, war vorgesehen, ergänzend zum primären Endpunkt (TLOVR) auch die Änderung der Viruslast zwischen Baseline und Woche 48 zu berichten. Diese ist in den klinischen Studienberichten zu ECHO und THRIVE als Grafik dargestellt (Studienbericht ECHO: Figure

13, Seite 126; Studienbericht THRIVE: Figure 13, Seite 128). (Boven et al 2010a; Boven et al 2010b) In der folgenden Darstellung des primären Endpunktes zur Viruslast wird auf den Unterpunkt „Änderung der Viruslast zwischen Baseline und Woche 48“ zur Subgruppe der Patienten ≤ 100.000 Kopien/ml verzichtet, da die Ergebnisse für die Gesamtpopulation der Studien keine Unterschiede zwischen den Vergleichsarmen aufgezeigt hatten (Studienbericht ECHO: Figure 13, Seite 126; Studienbericht THRIVE: Figure 13, Seite 128), und die Ergebnisse zum primären Endpunkt TLOVR, wie nachfolgend dargestellt, auf der Ebene der Subgruppenpopulation ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede, sondern lediglich einen Trend zugunsten Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil aufzeigten. (Boven et al 2010a; Boven et al 2010b)

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 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für virologisches Ansprechen 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
ECHO	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
THRIVE	niedrig	ja	nein	nein	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da die verwendeten Studiendaten der Studie ECHO für Patienten der Zulassungspopulation (Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien) sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Faktoren der Subgruppenauswertung bei Randomisierung stratifiziert waren, ist auch für die Auswertung der Subgruppe das ITT-Prinzip eingehalten. Die Endpunkterheber waren verblindet, es liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuertes Berichten vor und es wurden keine sonstigen Verzerrungsfaktoren identifiziert. Die Studie ECHO hat daher für die Auswertung des Endpunkts „Viruslast“ ein niedriges Verzerrungspotenzial.

In der Studie THRIVE bestand die Subgruppe der Patienten der Zulassungspopulation (Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien bei Therapiebeginn) aus 187 von insgesamt 340 randomisierten Patienten unter Rilpivirin und aus 167 von insgesamt 340 randomisierten Patienten. Stratifizierung zu Studienbeginn erfolgte für Viruslast, daher wurde das

Verzerrungspotenzial auf Studienebene mit „niedrig“ bewertet. Die Patienten waren zwar für die Kopienzahl zu Studienbeginn bei der Randomisierung stratifiziert, nicht jedoch für die Art der Vergleichstherapie (die vom behandelnden Arzt aus drei möglichen Kombinationen ausgewählt wurde: TDF/FTC, AZT/3TC und ABC/3TC, S. 104 + 105 im Studienbericht der Studie und Tabelle 4-7 in diesem Bericht). Die Subgruppe der Patienten der Zulassungspopulation (Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien bei Therapiebeginn) mit zweckmäßiger Vergleichstherapie bestand aus 107 von 340 randomisierten Patienten bzw. 187 Patienten mit einer Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien bei Therapiebeginn unter Rilpivirin und aus 93 von 340 randomisierten Patienten bzw. 167 Patienten mit einer Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien bei Therapiebeginn unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Obwohl es sich bei der Messung der Viruslast um einen objektiv erfassbaren Laborparameter handelt und die Erhebung verblindet erfolgte, resultiert für diesen Endpunkt durch die nicht vermeidbare Verletzung des ITT-Prinzips bei der erforderlichen post-hoc Analyse für diese Subgruppe in der Studien THRIVE ein hohes 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 4-14: Ergebnisse Virologisches Ansprechen (Viruslast ≤ 50 Kopien/ml) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml; Subpopulation Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil versus Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil

Studie	Rilpivirin n/N (%)	Efavirenz n/N (%)	% Differenz [95 %- KI] [*] ; p-Wert [#]
ECHO Woche 48	162/181 (89,5)	136/163 (83,4)	6,1 [-1,1; 13,3] $p_1 \leq 0,0001$ $p_2 \leq 0,0001$ $p_3 = 0,0990$
THRIVE Woche 48	96/107 (89,7)	81/93 (87,1)	2,6 [-6,3; 11,5] $p_1 = 0,0012$ $p_2 = 0,0052$ $p_3 = 0,5532$

*95% KI geschätzt auf Grundlage einer binominalen Wahrscheinlichkeitsverteilung

#P-Wert der logistischen Regression, mit den Faktoren Behandlung und Basis-Viruslast

p_1 : P-Wert für Nicht-Unterlegenheit bei 12 %

p_2 : P-Wert für Nicht-Unterlegenheit bei 10 %

p_3 : P-Wert für Überlegenheit

Tabelle 4-15: Ergebnisse Virologisches Ansprechen (Viruslast ≤ 50 Kopien/ml) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Zulassungspopulation Patienten mit einer Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml; alle Basistherapien; Ergebnisse aus der Studie THRIVE

Studie	Rilpivirin n/N (%)	Efavirenz n/N (%)	% Differenz [95 %- KI] [*] ; p-Wert [#]
THRIVE Woche 48	170/187 (90,9)	140/167 (83,8)	7,1 [0,2, 13,9] $p_1 \leq 0,0001$ $p_2 \leq 0,0001$ $p_3 = 0,0474$

*95% KI geschätzt auf Grundlage einer binominalen Wahrscheinlichkeitsverteilung

[#]P-Wert der logistischen Regression, mit den Faktoren Behandlung und Basis Viruslast

p_1 : P-Wert für Nicht-Unterlegenheit bei 12 %

p_2 : P-Wert für Nicht-Unterlegenheit bei 10 %

p_3 : P-Wert für Überlegenheit

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.

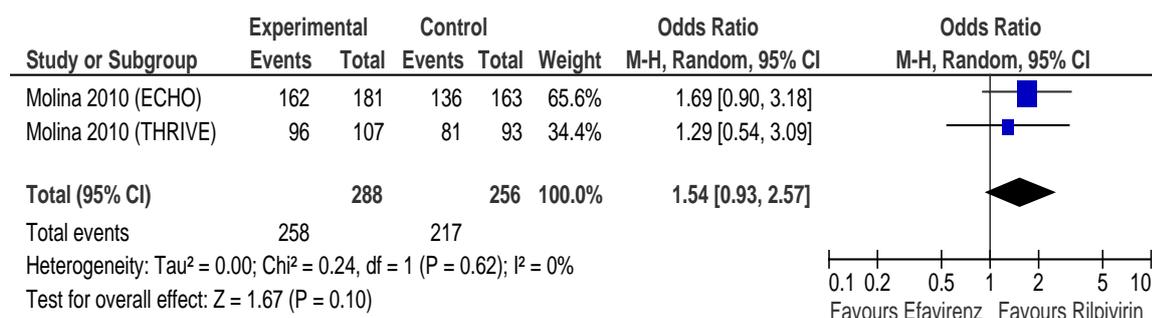


Abbildung 3: Meta-Analyse für Endpunkt Virologisches Ansprechen aus RCT; Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil versus Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil; Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml

Die nachträglich durchgeführten Subgruppenanalysen zu ECHO (C209) und THRIVE (C215) zeigen eine Gleichwertigkeit von Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil und Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil hinsichtlich des Endpunktes Virologisches Ansprechen (TVLOR, Viruslast < 50 Kopien/ml). In der Meta-Analyse zeigt sich ein nicht-signifikanter

Trend zugunsten von Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil, der sich in der Subgruppenanalyse aus THRIVE bezogen auf die Population aber unbeachtet der Basistherapie mit einer Ausgangs-Viruslast $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml in einem signifikanten Unterschied zwischen den Therapiearmen niederschlägt.

4.3.1.3.2 Virologisches Versagen – 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.

Tabelle 4-16: Operationalisierung Virologisches Versagen

Studie	Operationalisierung
ECHO	Rebounder: Patienten mit 2 aufeinanderfolgenden Ergebnissen ≤ 50 Kopien/ml vor Woche 48, und darauffolgenden 2 Resultaten ≥ 50 Kopien/ml vor/bei Woche 48 Never suppressed: Patienten, die zu keinem Zeitpunkt 2 aufeinanderfolgende Werte ≤ 50 Kopien/ml vor Woche 48 aufwiesen
THRIVE	Rebounder: Patienten mit 2 aufeinanderfolgenden Ergebnissen ≤ 50 Kopien/ml vor Woche 48, und darauffolgenden 2 Resultaten ≥ 50 Kopien/ml vor/bei Woche 48

Never suppressed: Patienten, die zu keinem Zeitpunkt 2 aufeinanderfolgende Werte ≤ 50 Kopien/ml vor Woche 48 aufwiesen

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 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Virologisches Versagen 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
ECHO	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
THRIVE	niedrig	ja	nein	nein	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da die verwendeten Studiendaten der Studie ECHO für Patienten der Population mit einer Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA Kopien (entsprechend der Zulassung) stratifiziert waren, ist auch für die Auswertung der Subgruppe das ITT-Prinzip eingehalten. Die Endpunkterheber waren verblindet, es liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuertes Berichten vor und es wurden keine sonstigen Verzerrungsfaktoren identifiziert. Die Studie ECHO hat daher für die Auswertung des Endpunkts „Virologisches Versagen“ ein niedriges Verzerrungspotenzial.

In der Studie THRIVE bestand die Subgruppe der Patienten der Zulassungspopulation (Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien bei Therapiebeginn) aus 187 von insgesamt 340 randomisierten Patienten unter Rilpivirin und aus 167 von insgesamt 340 randomisierten Patienten. Stratifizierung zu Studienbeginn erfolgte für Viruslast, daher wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene mit „niedrig“ bewertet. Die Patienten waren zwar für die Kopienzahl zu Studienbeginn bei der Randomisierung stratifiziert, nicht jedoch für die Art der Vergleichstherapie (die vom behandelnden Arzt aus drei möglichen Kombinationen ausgewählt wurde: TDF/FTC, AZT/3TC und ABC/3TC, S. 104 + 105 im Studienbericht der Studie und Tabelle 4-7 in diesem Bericht). Die Subgruppe der Patienten der Zulassungspopulation (Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien bei Therapiebeginn) mit zweckmäßiger Vergleichstherapie bestand aus 107 von 340 randomisierten Patienten bzw. 187 Patienten mit einer Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien bei Therapiebeginn unter

Rilpivirin und aus 93 von 340 randomisierten Patienten bzw. 167 Patienten mit einer Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien bei Therapiebeginn unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Obwohl es sich bei der Messung der Viruslast um einen objektiv erfassbaren Laborparameter handelt und die Erhebung verblindet erfolgte, resultiert für diesen Endpunkt durch die nicht vermeidbare Verletzung des ITT-Prinzips bei der erforderlichen post-hoc Analyse für diese Subgruppe in der Studien THRIVE ein hohes 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 4-18: Ergebnisse für Endpunkt Virologisches Versagen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml; Subpopulation Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil versus Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil

Endpunkt	Studie	Rilpivirin n/N (%)	Efavirenz n/N (%)	% Differenz [95 %- KI]*
Virologisches Versagen	ECHO Woche 48	9/181 (5,0)	5/163 (3,1)	1,9 [-2,3; 6,1]
	THRIVE Woche 48	3/107 (2,8)	1/93 (1,1)	1,7 [-2,2; 5,6]
Rebounder	ECHO Woche 48	5/181 (2,8)	5/163 (3,1)	-
	THRIVE Woche 48	2/107 (1,9)	1/93 (1,1)	-
Never Suppressed	ECHO Woche 48	4/181 (2,2)	0	-
	THRIVE Woche 48	1/107 (0,9)	0	-

*95% KI geschätzt auf Grundlage einer binominalen Wahrscheinlichkeitsverteilung

Tabelle 4-19: Ergebnisse Endpunkt Virologisches Versagen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Zulassungspopulation Patienten mit einer Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml; alle Basistherapien; Ergebnisse aus der Studie THRIVE

Endpunkt	Studie	Rilpivirin n/N (%)	Efavirenz n/N (%)	% Differenz [95 %- KI]*
Virologisches Versagen	THRIVE Woche 48	5/187 (2,7)	6/167 (3,6)	-0,9 [-4,6; 2,7]
Rebounder	THRIVE Woche 48	3/187 (1,6)	3/167 (1,8)	-

Never Suppressed	THRIVE	2/187	3/167	-
	Woche 48	(1,1)	(1,8)	

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.

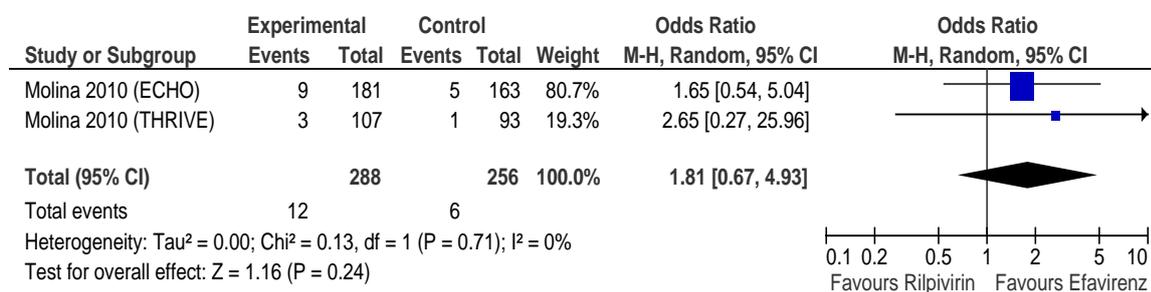


Abbildung 4: Meta-Analyse für Endpunkt Virologisches Versagen aus RCT; Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil versus Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil; Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml

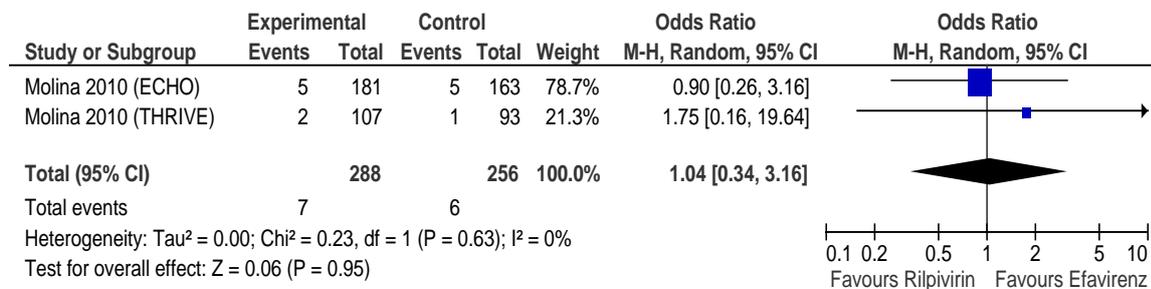


Abbildung 5: Meta-Analyse für Endpunkt Virologisches Versagen (Rebounder) aus RCT; Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil versus Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil; Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml

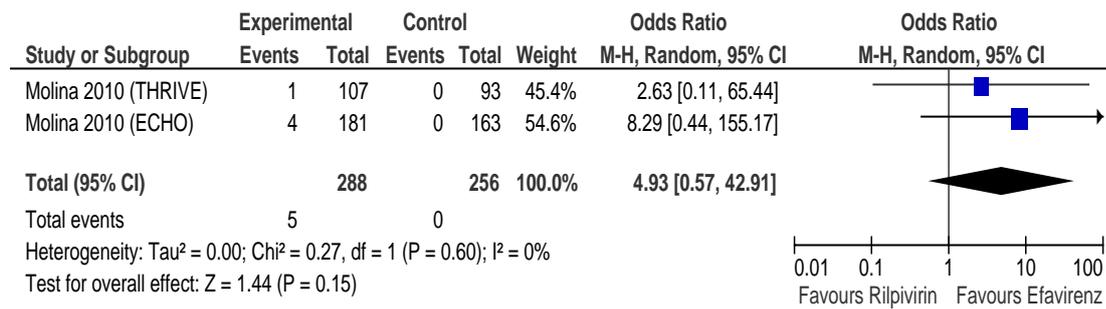


Abbildung 6: Meta-Analyse für Endpunkt Virologisches Versagen (Never suppressed) aus RCT; Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil versus Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil; Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml

Es lag keine statistisch signifikante Differenz zwischen Behandlungs- und Vergleichsgruppe (Rilpivirin vs. Efavirenz) hinsichtlich des virologischen Versagens vor.

4.3.1.3.3 CD4-Zellzahl – 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.

Tabelle 4-20: Operationalisierung CD-4-Zellzahl

Studie	Operationalisierung
ECHO	Deskriptive Darstellung der absoluten und relativen Veränderung der Baseline-CD-4-Zellzahl im Vergleich zur Woche 48.
THRIVE	Deskriptive Darstellung der absoluten und relativen Veränderung der Baseline-CD4-Zellzahl im Vergleich zur Woche 48.

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 CD4-Zellzahl 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
ECHO	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
THRIVE	niedrig	ja	nein	nein	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da die verwendeten Studiendaten der Studie ECHO für Patienten der Population mit einer Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA Kopien (entsprechend der Zulassung) stratifiziert waren, ist auch für die Auswertung der Subgruppe das ITT-Prinzip eingehalten. Die Endpunkterheber waren verblindet, es liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuertes Berichten vor und es wurden keine sonstigen Verzerrungsfaktoren identifiziert. Die Studie ECHO hat daher für die Auswertung des Endpunkts „Virologisches Versagen“ ein niedriges Verzerrungspotenzial.

In der Studie THRIVE bestand die Subgruppe der Patienten der Zulassungspopulation (Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien bei Therapiebeginn) aus 187 von insgesamt 340

randomisierten Patienten unter Rilpivirin und aus 167 von insgesamt 340 randomisierten Patienten. Stratifizierung zu Studienbeginn erfolgte für Viruslast, daher wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene mit „niedrig“ bewertet. Die Patienten waren zwar für die Kopienzahl zu Studienbeginn bei der Randomisierung stratifiziert, nicht jedoch für die Art der Vergleichstherapie (die vom behandelnden Arzt aus drei möglichen Kombinationen ausgewählt wurde: TDF/FTC, AZT/3TC und ABC/3TC, S. 104 + 105 im Studienbericht der Studie und Tabelle 4-7 in diesem Bericht). Die Subgruppe der Patienten der Zulassungspopulation (Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien bei Therapiebeginn) mit zweckmäßiger Vergleichstherapie bestand aus 107 von 340 randomisierten Patienten bzw. 187 Patienten mit einer Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien bei Therapiebeginn unter Rilpivirin und aus 93 von 340 randomisierten Patienten bzw. 167 Patienten mit einer Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien bei Therapiebeginn unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Obwohl es sich bei der Messung der Viruslast um einen objektiv erfassbaren Laborparameter handelt und die Erhebung verblindet erfolgte, resultiert für diesen Endpunkt durch die nicht vermeidbare Verletzung des ITT-Prinzips bei der erforderlichen post-hoc Analyse für diese Subgruppe in der Studien THRIVE ein hohes 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 4-22: Ergebnisse für Veränderung der CD4-Zellzahl zwischen Studienbeginn und Woche 48 (absolut) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml; Subpopulation Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil versus Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil

Studie	Rilpivirin	Efavirenz	% Differenz; p-Wert [#]
	Mittelwert Veränderung CD4-Zellzahl [95 %-KI] (N)	Mittelwert Veränderung CD4-Zellzahl [95 %-KI] (N)	
ECHO Woche 48	181,7 [162,1; 201,3] (N = 181)	169,0 [146,9; 191,1] (N = 163)	12,7 (p = 0,43)
THRIVE Woche 48	194,4 [167,6; 221,3] (N = 107)	165,7 [137,3; 194,2] (N = 93)	28,7 (p = 0,17)

[#]p-Wert basiert auf Kovarianzanalyse, adjustiert nach Baseline-CD4-Zellzahl (absolut) und Baseline log₁₀ Viruslast

Tabelle 4-23: Ergebnisse Endpunkt Veränderung der CD4-Zellzahl zwischen Studienbeginn und Woche 48 (relativ in %) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml; Subpopulation Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil versus Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil

Studie	Rilpivirin	Efavirenz	% Differenz ; p-Wert [#]
	Mittelwert CD4-Zellzahlveränderung in % [95 %-KI] (N)	Mittelwert CD4-Zellzahlveränderung in % [95 %-KI] (N)	
ECHO Woche 48	8,35 [7,56; 9,14] (N = 181)	8,37 [7,48; 9,27] (N = 163)	-0,02 (p = 0,93)
THRIVE Woche 48	7,95 [6,99; 8,91] (N = 107)	8,33 [7,21; 9,45] (N = 93)	-0,38 (p = 0,65)

[#]p-Wert basiert auf Kovarianzanalyse, adjustiert nach Baseline CD4-Zellzahl (absolut) und Baseline log₁₀ Viruslast

Tabelle 4-24: Ergebnisse Endpunkt Veränderung der CD4-Zellzahl zwischen Studienbeginn und Woche 48 (absolut) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Zulassungspopulation Patienten mit einer Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml; alle Basistherapien; Ergebnisse aus der Studie THRIVE

Studie	Rilpivirin	Efavirenz	Differenz (p-Wert)
	Mittlere CD4-Zellzahl (/ul) [95 %-KI] (N)	Mittlere CD4-Zellzahl (/ul) [95 %-KI] (N)	
THRIVE Woche 48	188,7 [170,1; 207,2] (N = 187)	152,3 [129,7; 175,0] (N = 167)	36,3 (p = 0,0166)

Tabelle 4-25: Ergebnisse Endpunkt Veränderung der CD4-Zellzahl zwischen Studienbeginn und Woche 48 (relativ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Zulassungspopulation Patienten mit einer Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml; alle Basistherapien; Ergebnisse aus der Studie THRIVE

Studie	Rilpivirin	Efavirenz	Differenz (p-Wert)
	Mittlere CD4-Zellzahl (%) [95 %-KI] (N)	Mittlere CD4-Zellzahl (%) [95 %-KI] (N)	
THRIVE Woche 48	8,19 [7,46; 8,92] (N = 187)	7,47 [6,57; 8,37] (N = 167)	0,72 (p = 0,23)

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.

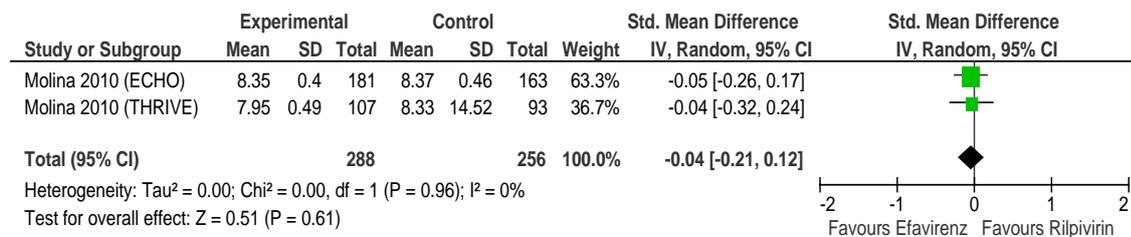


Abbildung 7: Meta-Analyse für Endpunkt Veränderung der CD4-Zellzahl (relativ) gegenüber Baseline aus RCT; Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil versus Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil; Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml

Es lag keine statistisch signifikante Differenz zwischen Behandlungs- und Vergleichsgruppe (Rilpivirin vs. Efavirenz) hinsichtlich der absoluten oder relativen Veränderung der CD4-Zellzahl vor.

4.3.1.3.4 Lebensqualität – 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.

Tabelle 4-26: Operationalisierung von Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
ECHO	Die patientenberichteten Therapieergebnisse basieren auf dem SF-36v2* Fragebogen welcher die Datenbasis für die SF-6D-Auswertung darstellt. Es wurde ein Gesamtscore, Subscores zu Mental und Physical Health sowie Einzelscores zur Veränderung zwischen Baseline und Woche 48 evaluiert.. Die Bewertungen erfolgten am Tag 1 sowie in den Wochen 2, 4, 8, 12, 24 und 48.
THRIVE	Die patientenberichteten Therapieergebnisse basieren auf dem SF-36v2* Fragebogen welcher die Datenbasis für die SF-6D Auswertung darstellt. Es wurde ein Gesamtscore, Subscores zu Mental und Physical Health sowie Einzelscores zur Veränderung zwischen Baseline und Woche 48 evaluiert. Die Bewertungen erfolgten am Tag 1, sowie den Wochen 2, 4, 8, 12, 24 und 48. Der Fragebogen wurde nur in den Ländern angewendet, für deren Sprache eine validierte Version vorlag. Die Beantwortung des Fragebogens erfolgte bei den Studienvisiten, bevor andere Untersuchungen stattfanden. Die Teilnehmer mussten fähig sein, zu lesen und zu schreiben, sowie den Fragebogen eigenständig auszufüllen. Begleitende Personen oder Zentrumspersonal sollten bei der Beantwortung nicht involviert sein. War ein Teilnehmer z.B. aufgrund einer visuellen Behinderung nicht in der Lage, den Fragebogen selber zu lesen, wurde er durch geschultes Personal vorgelesen und die Antworten des Patienten wurden durch das Personal aufgeschrieben.

* Der SF-36v2® ist ein generelles, validiertes Instrument zur Messung von Gesundheit und Wohlergehen aus Patientensicht. Der Fragebogen besteht aus 36 Items, die 8 Domänen oder Subskalen erfassen: Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefindenphysical. Die Antworten auf die einzelnen Frgaen werden summiert und linear auf eine Skala zwischen 1 und 100 übertragen, wobei höhere Scores eine bessere Gesundheit und Wohlergehen repräsentieren. Er dient als Datenerhebungsinstrument für das Auswertungsmethode des SF-6D

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 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Lebensqualität 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
ECHO	niedrig	Ja	ja	nein	nein	niedrig
THRIVE	niedrig	Ja	nein	nein	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da die verwendeten Studiendaten der Studie ECHO für Patienten der Population mit einer Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA Kopien (entsprechend der Zulassung) stratifiziert waren, ist auch für die Auswertung der Subgruppe das ITT-Prinzip eingehalten. Die Endpunkterheber waren verblindet, es liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuertes Berichten vor und es wurden keine sonstigen Verzerrungsfaktoren identifiziert. Die Studie ECHO hat daher für die Auswertung des Endpunkts „Virologisches Versagen“ ein niedriges Verzerrungspotenzial.

In der Studie THRIVE bestand die Subgruppe der Patienten der Zulassungspopulation (Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien bei Therapiebeginn) aus 187 von insgesamt 340 randomisierten Patienten unter Rilpivirin und aus 167 von insgesamt 340 randomisierten Patienten. Stratifizierung zu Studienbeginn erfolgte für Viruslast, daher wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene mit „niedrig“ bewertet. Die Patienten waren zwar für die Kopienzahl zu Studienbeginn bei der Randomisierung stratifiziert, nicht jedoch für die Art der Vergleichstherapie (die vom behandelnden Arzt aus drei möglichen Kombinationen ausgewählt wurde: TDF/FTC, AZT/3TC und ABC/3TC, S. 104 + 105 im Studienbericht der Studie und Tabelle 4-7 in diesem Bericht). Die Subgruppe der Patienten der Zulassungspopulation (Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien bei Therapiebeginn) mit zweckmäßiger Vergleichstherapie bestand aus 107 von 340 randomisierten Patienten bzw. 187 Patienten mit einer Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien bei Therapiebeginn unter Rilpivirin und aus 93 von 340 randomisierten Patienten bzw. 167 Patienten mit einer Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien bei Therapiebeginn unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Obwohl es sich bei der Messung der Viruslast um einen objektiv erfassbaren Laborparameter handelt und die Erhebung verblindet erfolgte, resultiert für diesen Endpunkt durch die nicht vermeidbare Verletzung des ITT-Prinzips bei der erforderlichen post-hoc Analyse für diese Subgruppe in der Studien THRIVE ein hohes 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 4-28: Ergebnisse Endpunkt Lebensqualität (11 Komponenten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml; Subpopulation Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil versus Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil

		Rilpivirin Mittelwert [SE]				Efavirenz Mittelwert [SE]				% Differenz [95 %-KI]; p-Wert
		N	mean	SD	SE	n	mean	SD	SE	
Veränderung physische Funktionen (Physical Functioning - PF)	ECHO Woche 48	136	1,805	10,930	0,937	117	1,024	8,753	0,809	-0,428 (- 2,311; 1,454) p = 0,654
	THRIVE Woche 48	84	1,866	7,074	0,772	69	-1,822	10,373	1,249	2,278 (- 0,133; 4,689) p = 0,064
Veränderung körperliche Rollenfunktio n (Role Physical - RP)	ECHO Woche 48	131	0,844	8,377	0,732	116	0,041	7,642	0,710	0,759 (- 0,926; 2,445) p = 0,376
	THRIVE Woche 48	81	0,412	7,893	0,877	69	-0,103	8,450	1,017	0,580 (- 1,801; 2,961) p = 0,631
Veränderung körperlicher Schmerz (Bodily Pain - BP)	ECHO Woche 48	134	0,597	9,508	0,821	116	1,609	10,084	0,936	0,187 (- 1,805; 2,180) p = 0,853
	THRIVE Woche 48	83	1,420	7,750	0,851	69	-0,640	9,547	1,149	1,849 (- 0,479; 4,177) p = 0,119
Veränderung General Health (General Health - GH)	ECHO Woche 48	136	3,552	8,416	0,722	118	3,126	8,950	0,824	0,557 (- 1,323; 2,438) p = 0,560
	THRIVE Woche 48	84	4,255	8,938	0,975	69	2,658	9,075	1,092	1,078 (- 1,349; 3,505) p = 0,381
Veränderung Vitality (Vitality -VT)	ECHO Woche 48	133	2,641	9,630	0,835	115	2,282	10,268	0,957	0,923 (- 1,207; 3,053) p = 0,394
	THRIVE Woche 48	84	2,637	8,318	0,908	68	0,793	8,711	1,056	0,936 (- 1,602; 3,473) p = 0,467
Veränderung Social Functioning	ECHO Woche 48	136	0,830	10,407	0,892	118	2,734	10,998	1,012	-0,115 (- 2,174; 1,944) p = 0,912

	Rilpivirin Mittelwert [SE]				Efavirenz Mittelwert [SE]				% Differenz [95 %-KI]; p-Wert
	N	mean	SD	SE	n	mean	SD	SE	
(Social Functioning - SF)	THRIVE Woche 48								-0,242 (- 2,614; 2,130) p = 0,841
	84	1,920	9,540	1,041	70	1,383	7,964	0,952	
Veränderung Role Emotional (Role Emotional - RE)	ECHO Woche 48								0,979 (- 1,237; 3,194) p = 0,385
	131	2,066	11,580	1,012	116	0,947	9,313	0,865	
	THRIVE Woche 48								0,305 (- 2,482; 3,092) p = 0,829
	80	1,846	10,223	1,143	69	1,153	10,149	1,222	
Veränderung Mental Health (Mental Health - MH)	ECHO Woche 48								1,326 (- 0,946; 3,598) p = 0,251
	133	2,904	10,209	0,885	116	1,976	10,314	0,958	
	THRIVE Woche 48								1,969 (- 0,673; 4,611) p = 0,143
	84	3,009	8,466	0,924	68	0,489	9,169	1,112	
Veränderung Pysische Komponente Summenwert (Physical Component Summary Score – PCS)	ECHO Woche 48								0,059 (- 1,389; 1,507) p = 0,936
	128	1,262	7,254	0,641	114	1,146	7,155	0,670	
	THRIVE Woche 48								1,613 (- 0,337; 3,564) p = 0,104
	81	1,425	5,559	0,618	66	-0,415	7,760	0,955	
Veränderung Mentale Komponente Summenwert (Mental Component Summary Score – MCS)	ECHO Woche 48								0,948 (- 1,427; 3,322) p = 0,432
	128	2,364	10,709	0,947	115	2,238	11,018	1,027	
	THRIVE Woche 48								0,488 (- 2,086; 3,062) p = 0,708
	81	2,884	8,760	0,973	67	1,805	8,777	1,072	
Veränderung SF-6D Summenwert	ECHO Woche 48								0,024 (- 0,009; 0,057) p = 0,151
	112	0,049	0,139	0,013	103	0,030	0,149	0,015	
	THRIVE Woche 48								0,033 (- 0,011; 0,076) p = 0,141
	76	0,053	0,137	0,016	60	0,005	0,134	0,017	

Tabelle 4-29: Ergebnisse Endpunkt Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Zulassungspopulation Patienten mit einer Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml; alle Basistherapien; Ergebnisse aus der Studie THRIVE

	Rilpivirin Mittelwert [SE]				Efavirenz Mittelwert [SE]				% Differenz [95 %-KI]; p- Wert
	n	mean	SD	SE	n	mean	SD	SE	
Veränderung physische Funktionen (Physical Functioning - PF)	155	1,464	7,434	0,597	120	-0,734	10,592	0,967	1,254 (-0,523; 3,031) p = 0,166
Veränderung körperliche Rollenfunktion (Role Physical - RP)	152	1,230	8,756	0,710	118	-0,546	8,613	0,793	1,452 (-0,296; 3,200) p = 0,103
Veränderung körperlicher Schmerz (Bodily Pain - BP)	153	1,287	9,501	0,768	120	-1,364	10,733	0,980	2,601 (0,589; 4,612) p = 0,011
Veränderung General Health (General Health - GH)	155	3,270	9,622	0,773	120	1,912	8,938	0,816	0,991 (-0,943; 2,925) p = 0,314
Veränderung Vitality (Vitality - VT)	153	2,218	9,597	0,776	117	0,376	10,315	0,954	1,489 (-0,602; 3,581) p = 0,162
Veränderung Social Functioning (Social Functioning - SF)	155	2,636	9,715	0,780	121	0,533	10,141	0,922	1,316 (-0,604; 3,237) p = 0,178
Veränderung Role Emotional (Role Emotional - RE)	151	2,708	10,42 2	0,848	118	0,690	10,647	0,980	1,381 (-0,586; 3,347) p = 0,168
Veränderung Mental Health (Mental Health - MH)	153	3,300	9,587	0,775	117	0,746	9,555	0,883	2,252 (0,187; 4,317) p = 0,033
Veränderung Pysische Komponente Summenwert (Physical Component Summary Score – PCS)	150	1,049	6,994	0,571	113	-0,758	8,353	0,786	1,423 (-0,097; 2,942) p = 0,066
Veränderung Mentale Komponente Summenwert (Mental Component Summary Score – MCS)	150	3,458	9,418	0,769	114	1,231	10,479	0,981	1,878 (-0,172; 3,928) p = 0,072
Veränderung SF-6D Summenwert	136	0,044	0,142	0,012	103	-0,001	0,150	0,015	0,035 (0,001; 0,070) p = 0,043

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.

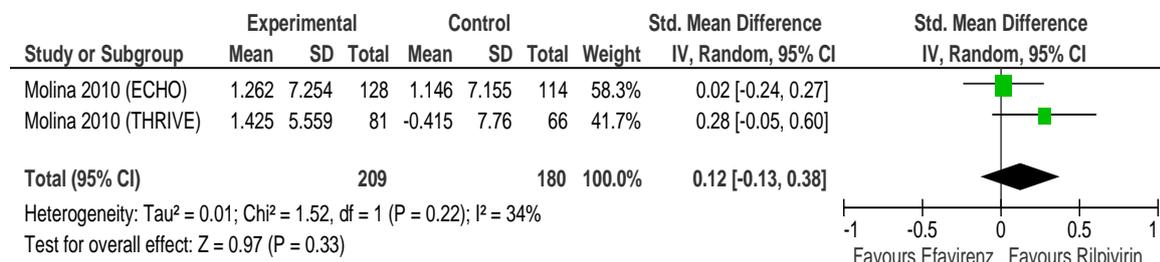


Abbildung 8: Meta-Analyse für Endpunkt Lebensqualität, Veränderung des Summenwertes PCS gegenüber Baseline aus RCT; Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil versus Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil; Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml

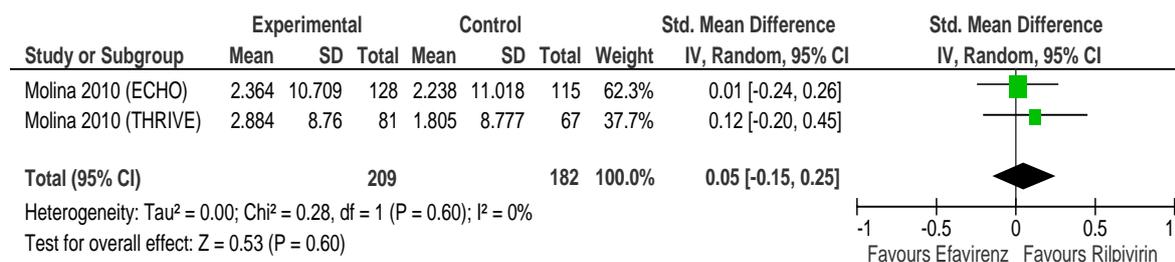


Abbildung 9: Meta-Analyse für Endpunkt Lebensqualität, Veränderung des Summenwertes MCS gegenüber Baseline aus RCT; Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil versus Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil; Patienten mit einer Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml

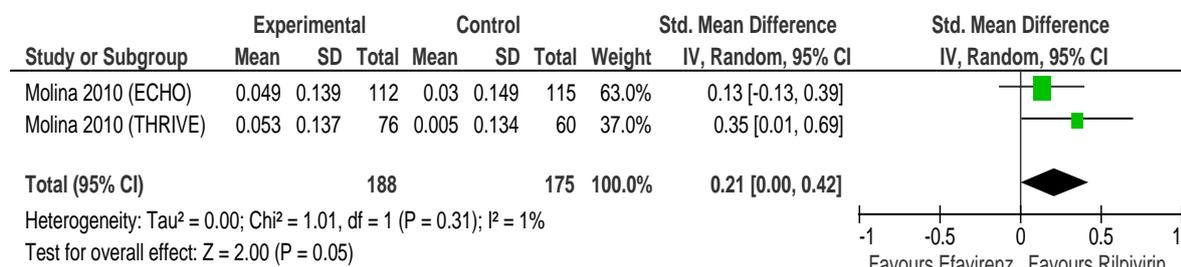


Abbildung 10: Meta-Analyse für Endpunkt Lebensqualität, Veränderung des Summenwertes gegenüber Baseline aus RCT; Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil versus Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil; Patienten mit einer Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml

die Meta-Analysen zur Veränderung der Lebensqualität nach SF36 gegenüber Baseline konnten für Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil im Vergleich zu Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil mit einer SMD 0,21 (95 %-KI: [0,00; 0,41], $p = 0,050$) einen Vorteil aufweisen. Für die verschiedenen Subkategorien zur Lebensqualität lagen keine statistisch signifikanten Differenzen vor. Bei Einzelbetrachtung der Population mit einer Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml in THRIVE – unabhängig von der NRTI-Basistherapie – fand sich ein signifikanter Vorteil von Rilpivirin vs. Efavirenz hinsichtlich der Lebensqualität (Differenz: 0,035% (95%-KI: [0,001; 0,070] $p = 0,043$).

4.3.1.3.5 Sicherheitsbezogene Ereignisse – 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.

Tabelle 4-30: Operationalisierung von Sicherheit

Studie	Operationalisierung
TMC278- TiDP6-	<u>Mortalität</u> : Anteil verstorbener Patienten

C209 (ECHO)	<p><u>Unerwünschte Ereignisse:</u> Die Patienten wurden bei jeder Visite nach unerwünschten Ereignissen (UE) befragt. Unerwünschte Ereignisse wurden nach dem Medical dictionary for Regulatory Activity (MedDRA version 11.0) kodiert. Der Schweregrad von UE wurde unter Verwendung des DAIDS in 4 Grade unterteilt (Tabelle 4-31). Ein UE wurde der Studienphase (Screening, Behandlung, Follow-Up) zugeordnet, in der es begann.</p> <p><u>Kardiovaskuläre Sicherheit:</u> regelmäßige klinischen Untersuchung + EKG (Erhebungszeitpunkte siehe Item 6 in CONSORT Tabelle)</p> <p><u>Studienabbruch:</u> Anteil Patienten mit Studienabbruch aufgrund von UEs bzw. Therapiewechsel</p>
TMC278- TiDP6- C215 (THRIVE)	<p><u>Unerwünschte Ereignisse:</u> Die Patienten wurden bei jeder Visite nach unerwünschten Ereignissen (UE) befragt. Unerwünschte Ereignisse wurden nach dem Medical dictionary for Regulatory Activity (MedDRA version 11.0) kodiert. Der Schweregrad von UE wurde mittels DAIDS-Einstufung ermittelt und in Schweregrade unterteilt (Tabelle 4-31). Ein UE wurde der Studienphase (Screening, Behandlung, Follow-Up) zugeordnet, in der es begann.</p> <p><u>Kardiovaskuläre Sicherheit:</u> regelmäßige klinischen Untersuchung + EKG (Erhebungszeitpunkte siehe Item 6 in Tabelle 4-57)</p> <p><u>Studienabbruch:</u> Anteil Patienten mit Studienabbruch aufgrund von UEs bzw. Therapiewechsel</p>

Tabelle 4-31: Tabelle zur Erfassung des Schweregrades unerwünschter Ereignisse nach Division of Acquired Immunodeficiency Syndrome (US NIH) DAIDS

PARAMETER	GRADE 1 MILD	GRADE 2 MODERATE	GRADE 3 SEVERE	GRADE 4 POTENTIALLY LIFE-THREATENING
ESTIMATING SEVERITY GRADE				
Clinical adverse event NOT identified elsewhere in this DAIDS AE Grading Table	Symptoms causing no or minimal interference with usual social & functional activities	Symptoms causing greater than minimal interference with usual social & functional activities	Symptoms causing inability to perform usual social & functional activities	Symptoms causing inability to perform basic self-care functions OR Medical or operative intervention indicated to prevent permanent impairment, persistent disability, or death

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 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit 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
ECHO	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
THRIVE	niedrig	ja	nein	nein	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da die verwendeten Studiendaten der Studie ECHO für Patienten der Population mit einer Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA Kopien (entsprechend der Zulassung) stratifiziert waren, ist auch für die Auswertung der Subgruppe das ITT-Prinzip eingehalten. Die Endpunkterheber waren verblindet, es liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuertes Berichten vor und es wurden keine sonstigen Verzerrungsfaktoren identifiziert. Die Studie ECHO hat daher für die Auswertung des Endpunkts „Virologisches Versagen“ ein niedriges Verzerrungspotenzial.

In der Studie THRIVE bestand die Subgruppe der Patienten der Zulassungspopulation (Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien bei Therapiebeginn) aus 187 von insgesamt 340 randomisierten Patienten unter Rilpivirin und aus 167 von insgesamt 340 randomisierten Patienten. Stratifizierung zu Studienbeginn erfolgte für Viruslast, daher wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene mit „niedrig“ bewertet. Die Patienten waren zwar für die Kopienzahl zu Studienbeginn bei der Randomisierung stratifiziert, nicht jedoch für die Art der Vergleichstherapie (die vom behandelnden Arzt aus drei möglichen Kombinationen ausgewählt wurde: TDF/FTC, AZT/3TC und ABC/3TC, S. 104 + 105 im Studienbericht der Studie und Tabelle 4-7 in diesem Bericht). Die Subgruppe der Patienten der Zulassungspopulation (Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien bei Therapiebeginn) mit zweckmäßiger Vergleichstherapie bestand aus 107 von 340 randomisierten Patienten bzw. 187 Patienten mit einer Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien bei Therapiebeginn unter Rilpivirin und aus 93 von 340 randomisierten Patienten bzw. 167 Patienten mit einer Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien bei Therapiebeginn unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Obwohl es sich bei der Messung der Viruslast um einen objektiv erfassbaren Laborparameter handelt und die Erhebung verblindet erfolgte, resultiert für diesen Endpunkt durch die nicht vermeidbare Verletzung des ITT-Prinzips bei der erforderlichen post-hoc Analyse für diese Subgruppe in der Studien THRIVE ein hohes 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 4-33: Ergebnisse Endpunkt Sicherheit (unerwünschte Ereignisse nach Gradeinteilung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast \leq 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml; Subpopulation Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil versus Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil

Parameter	Studie	Rilpivirin n/N (%)	Efavirenz n/N (%)	% Differenz [95 %- KI]*; p-Wert [#]
Mortalität	ECHO Woche 48	Keine Todesfälle	Keine Todesfälle	0
	THRIVE Woche 48	Keine Todesfälle	1/167 (0,6)	-0,6; p = 0,472
Alle Unerwünschten Ereignis (UE)	ECHO Woche 48	160/181 (88,4)	144/163 (88,3)	0,1 [-6,7; 6,8] p = 1,000
	THRIVE Woche 48	98/107 (91,6)	80/93 (86,0)	5,6 [-3,2; 14,4] p = 0,26
UE Grad 1 oder 2	ECHO Woche 48	159/181 (87,8)	142/163 (87,1)	0,7 [-6,3; 7,7] p = 0,87
	THRIVE Woche 48	97/107 (90,7)	79/93 (84,9)	5,7 [-3,4; 14,8] p = 0,28
UE Grad 3 oder 4	ECHO Woche 48	17/181 (9,4)	27/163 (16,6)	-7,2 [-14,3; -0,1] p=0,053
	THRIVE Woche 48	10/107 (9,3)	17/93 (18,3)	-8,9 [-18,5; 0,7] p = 0,096
Schwere Unerwünschte Ereignisse (SUE)	ECHO Woche 48	10/181 (5,5)	16/163 (9,8)	-4,3 [-9,9; 1,4] p = 0,16
	THRIVE Woche 48	6/107 (5,6)	5/93 (5,4)	0,2 [-6,1; 6,6] p = 1,00

Parameter	Studie	Rilpivirin n/N (%)	Efavirenz n/N (%)	% Differenz [95 %- KI]*; p-Wert [#]
Störungen Zentral- nervensystem	ECHO Woche 48	54/181 (29,8)	69/163 (42,3)	-12,5 [-22,6; -2,4] p = 0,018
	THRIVE Woche 48	40/107 (37,4)	53/93 (57,0)	-19,6 [-33,2; -6,0] p = 0,007
Schwindelgefühl	ECHO Woche 48	17/181 (9,4)	43/163 (26,4)	-17,0 [-25,0; -9,0] p ≤ 0,0001
	THRIVE Woche 48	18/107 (16,8)	36/93 (38,7)	-21,9 [-34,1; -9,7] p = 0,0007
Psychiatrische Störungen	ECHO Woche 48	41/181 (22,7)	54/163 (33,1)	-10,5 [-19,9; -1,0] p = 0,040
	THRIVE Woche 48	27/107 (25,2)	24/93 (25,8)	-0,6 [-12,7; 11,5] p = 1,000
Neuropsychiatrische Störungen Grad 2-4	ECHO Woche 48	28/181 (15,5)	38/163 (23,3)	-7,8 [-16,2; 0,5] p = 0,0750
	THRIVE Woche 48	14/107 (13,1)	17/93 (18,3)	-5,2 [-15,3; 4,9] p = 0,3333
Anormale Träume	ECHO Woche 48	12/181 (6,6)	17/163 (10,4)	-3,8 [-9,7; 2,1] p = 0,245
	THRIVE Woche 48	8/107 (7,5)	9/93 (9,7)	-2,2 [-10,0; 5,6] p = 0,619
Alpträume	ECHO Woche 48	1/181 (0,6)	4/163 (2,5)	-1,9 [-4,5; 0,7] p = 0,1940
	THRIVE Woche 48	2 (1,9)	5/93 (5,4)	-3,5 [-8,8; 1,8] p = 0,2539
Schlaflosigkeit	ECHO Woche 48	12/181 (6,6)	15/163 (9,2)	-2,6 [-8,3; 3,2] p = 0,4253

Parameter	Studie	Rilpivirin n/N (%)	Efavirenz n/N (%)	% Differenz [95 %- KI]*; p-Wert [#]
	THRIVE Woche 48	8/107 (7,5)	4/93 (4,3)	3,2 [-3,3; 9,6] p = 0,3877
Depression	ECHO Woche 48	11/181 (6,1)	7/163 (4,3)	1,8 [-2,9; 6,5] p = 0,4802
	THRIVE Woche 48	6/107 (5,6)	2/93 (2,2)	3,5 [-1,8; 8,7] p = 0,2889
Störungen Haut und subkutanen Gewebes	ECHO Woche 48	36/181 (19,9)	41/163 (25,2)	-5,3 [-14,1; 3,6] p = 0,247
	THRIVE Woche 48	21/107 (19,6)	25/93 (26,9)	-7,3 [-19,0; 4,5] p = 0,242
Hautausschlag	ECHO Woche 48	11/181 (6,1)	19/163 (11,7)	-5,6 [-11,6; 0,5] p = 0,085
	THRIVE Woche 48	3/107 (2,8)	12/93 (12,9)	-10,1 [-17,6; -2,6] p = 0,013

Tabelle 4-34: Ergebnisse Endpunkt Sicherheit (Patienten mit Studienabbruch) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml; Subpopulation Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil versus Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil

Parameter	Studie	Rilpivirin n/N (%)	Efavirenz n/N (%)
Alle Patienten mit Studienabbruch	ECHO Woche 48	18/181 (9,9 %)	24/163 (14,7 %)
	THRIVE Woche 48	10/107 (9,3 %)	12/93 (12,9 %)
Patienten mit dauerhaftem Abbruch als Folge eines UE	ECHO Woche 48	5/181 (2,8 %)	12/163 (7,4 %)
	THRIVE Woche 48	6/107 (5,6 %)	5/93 (5,4 %)
Patienten mit Abbruch als Folge des Lost to follow-up	ECHO Woche 48	2/181 (1,1 %)	6/163 (3,7 %)
	THRIVE Woche 48	3/107 (2,8 %)	2/93 (2,2 %)
Patienten mit Abbruch aufgrund zurückgezogener Zustimmung	ECHO Woche 48	1/181 (0,6 %)	4/163 (2,5 %)
	THRIVE Woche 48	1/107 (0,9 %)	3/93 (3,2 %)
Patienten mit Abbruch aufgrund Nichtkonformität	ECHO Woche 48	3/181 (1,7 %)	0
	THRIVE Woche 48	0	1/93 (1,1 %)
Patienten mit Abbruch aufgrund Erreichen des virologischen Endpunktes	ECHO Woche 48	5/181 (2,8 %)	0
	THRIVE Woche 48	0	0

Patienten mit Abbruch aufgrund Nichtberechtigung hinsichtlich Fortführung der Studie	ECHO Woche 48	1/181 (0,6 %)	1/163 (0,6 %)
	THRIVE Woche 48	0	0
Patienten mit Abbruch aufgrund der Einschluss/ Ausschlusskriterien	ECHO Woche 48	0	0
	THRIVE Woche 48	0	1/93 (1,1 %)
Patienten mit Abbruch aufgrund anderer Gründe	ECHO Woche 48	1/181 (0,6 %)	1/163 (0,6 %)
	THRIVE Woche 48	0	0
Patienten mit UE und folgendem temporärem Stop	ECHO Woche 48	5/181 (2,8 %)	8/163 (4,9 %)
	THRIVE Woche 48	4/107 (3,7 %)	6/93 (6,5 %)

Tabelle 4-35: Ergebnisse Endpunkt Sicherheit (unerwünschte Ereignisse nach Gradeinteilung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Zulassungspopulation Patienten mit einer Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml; alle Basistherapien; Ergebnisse aus der Studie THRIVE

Parameter	Studie	Rilpivirin n/187 (%)	Efavirenz n/167 (%)	% Differenz [95 %- KI] [*] ; p-Wert [#]
Mortalität	THRIVE Woche 48	Keine Todesfälle	1/167 (0,6)	-0,6; p = 0,472
Alle Unerwünschten Ereignis (UE)	THRIVE Woche 48	169 (90,4)	147 (88,0)	2,4 [-4,1; 8,8] p = 0,496
UE Grad 1 oder 2	THRIVE Woche 48	167 (89,3)	146 (87,4)	1,9 [-4,8; 8,6] p = 0,620
UE Grad 3 oder 4	THRIVE Woche 48	26 (13,9)	31 (18,6)	-4,7 [-12,4; 3,1] p = 0,249
Schwere Unerwünschte Ereignisse (SUE)	THRIVE Woche 48	10(5,3)	7 (4,2)	1,2 [-3,3; 5,6] p = 0,804
Störungen Zentral- nervensystem	THRIVE Woche 48	66 (35,3)	88 (52,7)	-17,4 [-27,6; -7,2] p = 0,0012
Schwindelgefühl	THRIVE Woche 48	24 (12,8)	62 (37,1)	-24,3 [-33,1; -15,5] p \leq 0,0001
Psychiatrische Störungen	THRIVE Woche 48	46 (24,6)	38 (22,8)	1,8 [-7,0; 10,7] p = 0,709
Neuropsychiatrische Störungen Grad 2-4	THRIVE Woche 48	25 (13,4)	30 (18,0)	-4,6 [-12,2; 3,0] p = 0,2434
Anormale Träume	THRIVE Woche 48	12 (6,4)	11 (6,6)	-0,2 [-5,3; 5,0] p = 1,000
Alpträume	THRIVE Woche 48	3 (1,6)	7 (4,2)	-2,6 [-6,1; 1,0] p = 0,2006
Schlaflosigkeit	THRIVE Woche 48	16 (8,6)	11 (6,6)	2,0 [-3,5; 7,5] p = 0,5507

Störungen Haut und subkutanen Gewebes	THRIVE Woche 48	27 (14,4)	39 (23,4)	-8,9 [-17,1; -0,8] p = 0,040
Hautausschlag	THRIVE Woche 48	5 (2,7)	21 (12,6)	-9,9 [-15,4; -4,4] p = 0,0004

Tabelle 4-36: Ergebnisse Endpunkt Sicherheit – Studienabbrüche gesamt und aus verschiedenen Gründen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel;
Zulassungspopulation Patienten mit einer Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml; alle Basistherapien; Ergebnisse aus der Studie THRIVE

Parameter	Studie	Rilpivirin n/187 (%)	Efavirenz n/167 (%)
Alle Patienten mit Studienabbruch	THRIVE Woche 48	19 (10,2 %)	25 (15,0 %)
Patienten mit dauerhaftem Abbruch als Folge eines UE	THRIVE Woche 48	10 (5,3 %)	9 (5,4 %)
Patienten mit Abbruch als Folge des Lost to follow-up	THRIVE Woche 48	5 (2,7 %)	5 (3,0 %)
Patienten mit Abbruch aufgrund zurückgezogener Zustimmung	THRIVE Woche 48	2 (1,1 %)	5 (3,0 %)
Patienten mit Abbruch aufgrund Nichtkonformität	THRIVE Woche 48	0	1 (0,6 %)
Patienten mit Abbruch aufgrund Erreichen des virologischen Endpunktes	THRIVE Woche 48	2 (1,1 %)	3 (1,8 %)
Patienten mit Abbruch aufgrund Nichtberechtigung hinsichtlich Fortführung der Studie	THRIVE Woche 48	0	0
Patienten mit Abbruch aufgrund der Einschluss/ Ausschlusskriterien	THRIVE Woche 48	0	1 (0,6 %)
Patienten mit Abbruch aufgrund anderer Gründe	THRIVE Woche 48	0	1 (0,6 %)
Patienten mit UE mit folgendem temporären Abbruch	THRIVE Woche 48	5 (2,7 %)	11 (6,6 %)

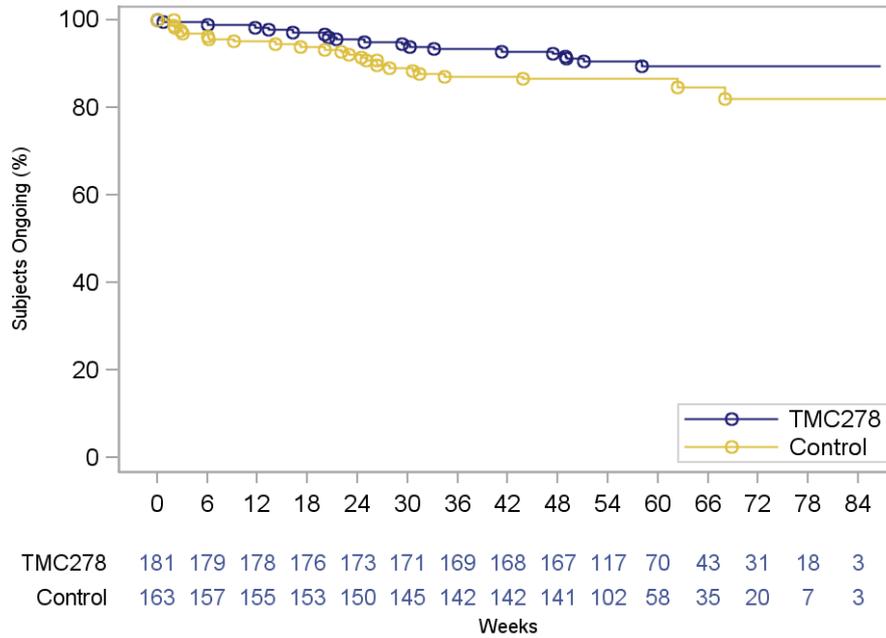


Abbildung 11: Zeiten bis zum Studienabbruch in den Behandlungsarmen – ECHO; Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil versus Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil; Zulassungspopulation Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml

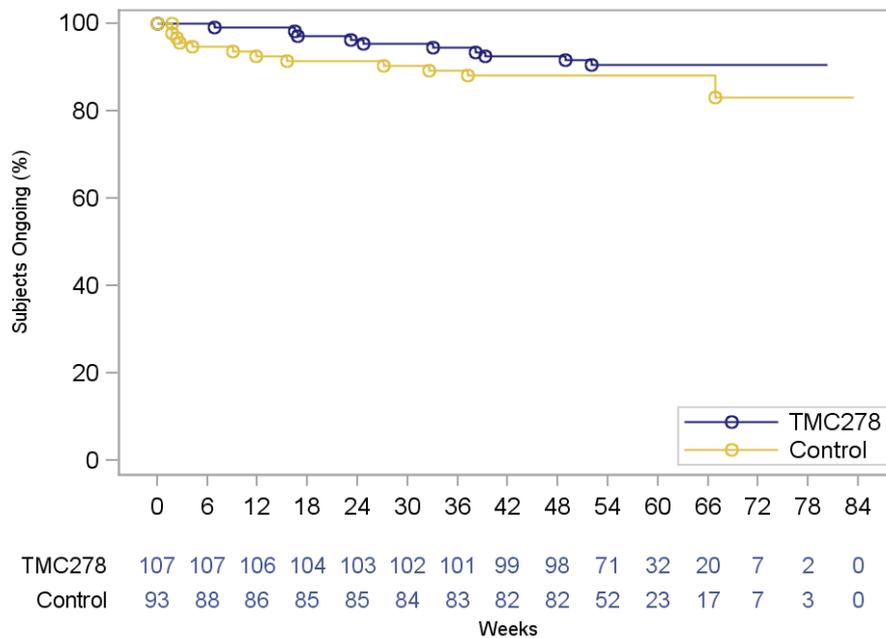


Abbildung 12: Zeiten bis zum Studienabbruch in den Behandlungsarmen – THRIVE; Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil versus Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil; Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml

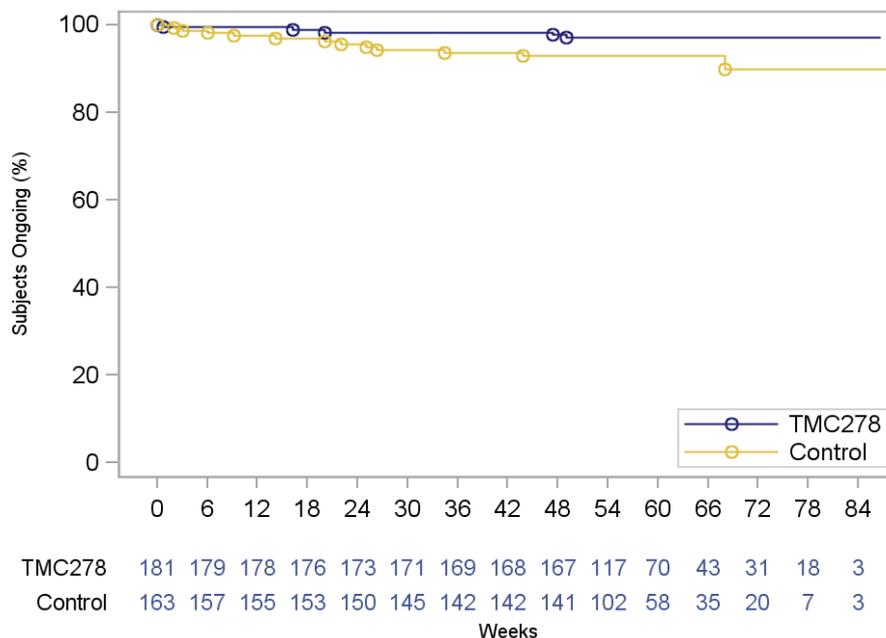


Abbildung 13: Zeiten bis zum Studienabbruch aufgrund UE in den Behandlungsarmen – ECHO; Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil versus Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil; Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml

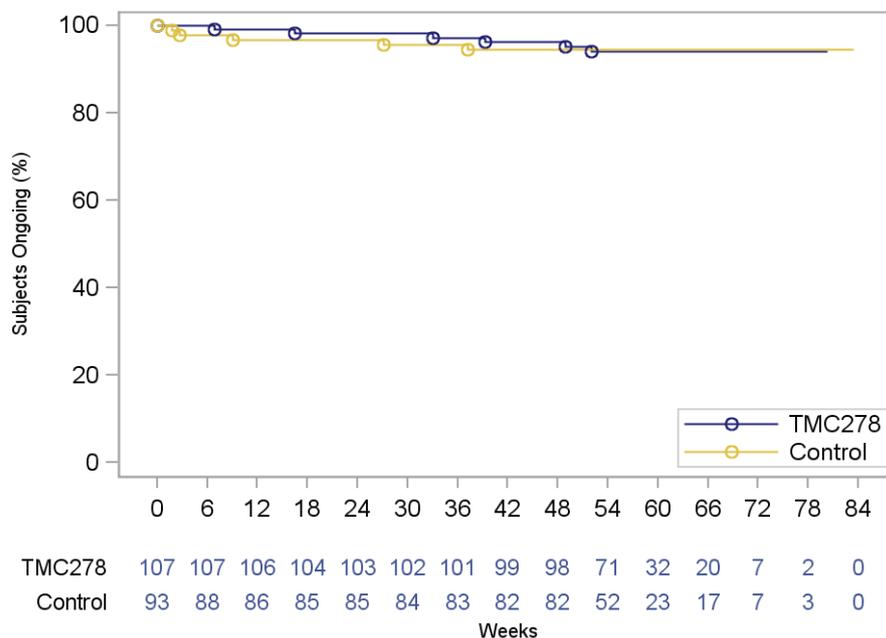


Abbildung 14: Zeiten bis zum Studienabbruch aufgrund UE in den Behandlungsarmen – THRIVE; Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil versus Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil + Efavirenz; Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml

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.

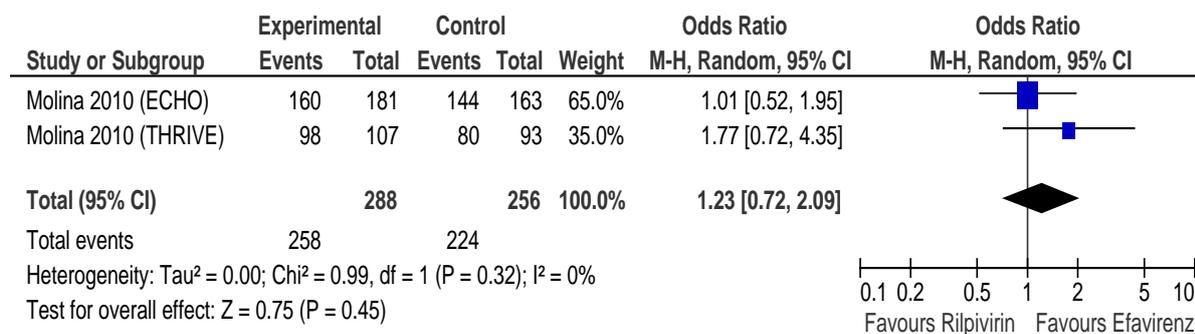


Abbildung 15: Meta-Analyse für Endpunkt UE Gesamt aus RCT; Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil versus Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil; Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml

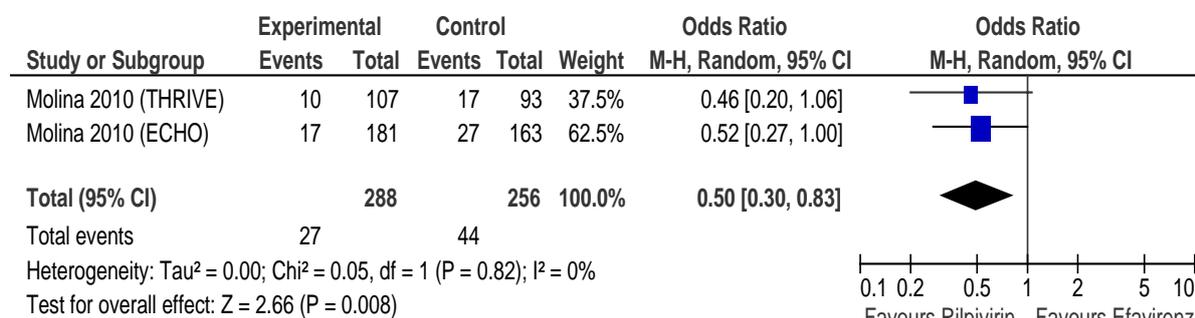


Abbildung 16: Meta-Analyse für Endpunkt UE Grad 3 und 4 aus RCT; Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil versus Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil; Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml

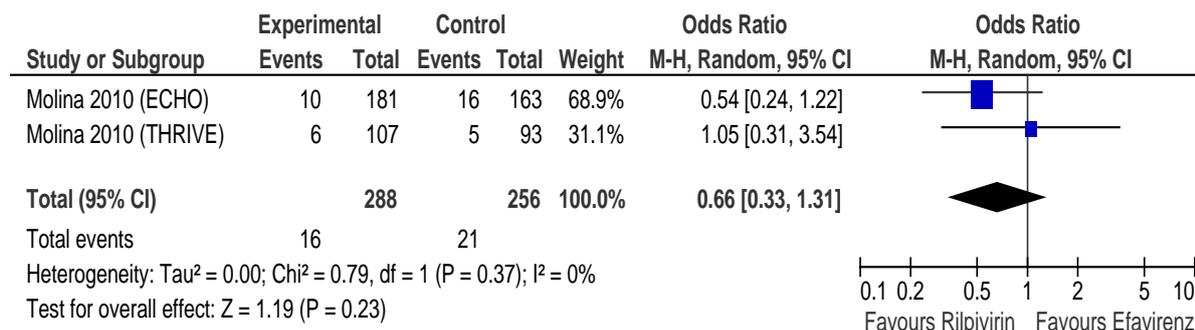


Abbildung 17: Meta-Analyse für Endpunkt SUE Gesamt aus RCT; Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil versus Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil; Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml

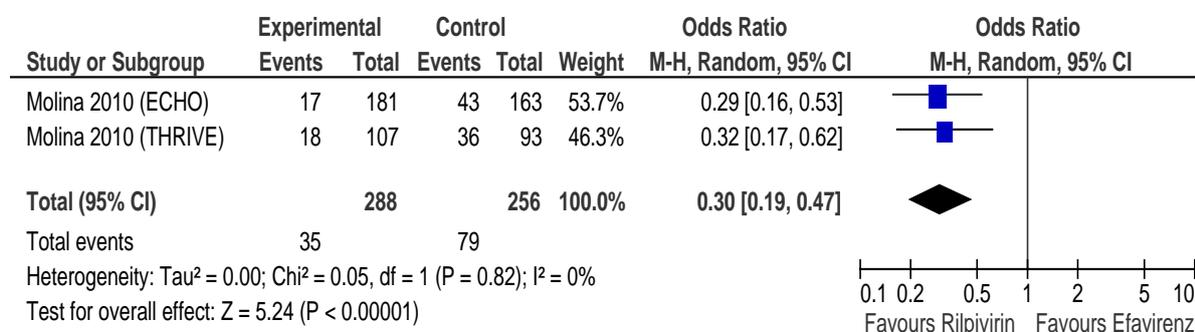


Abbildung 18: Meta-Analyse für Endpunkt Schwindel aus RCT; Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil versus Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil; Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml

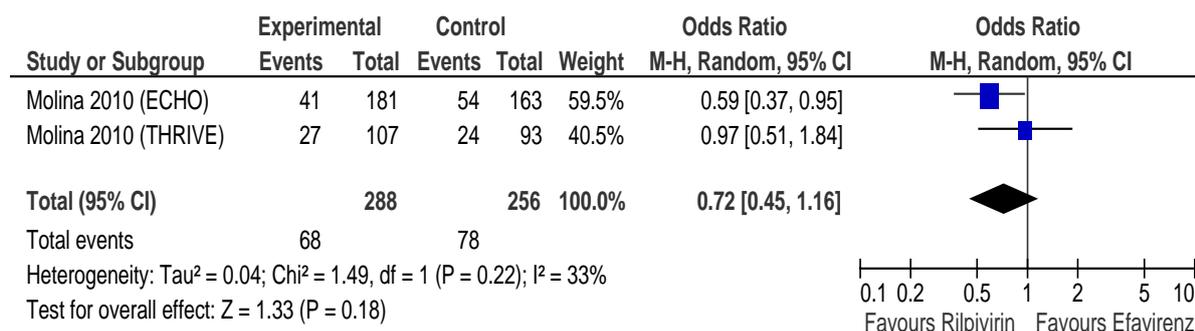


Abbildung 19: Meta-Analyse für psychische Störungen aus RCT; Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil versus Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil; Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml

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

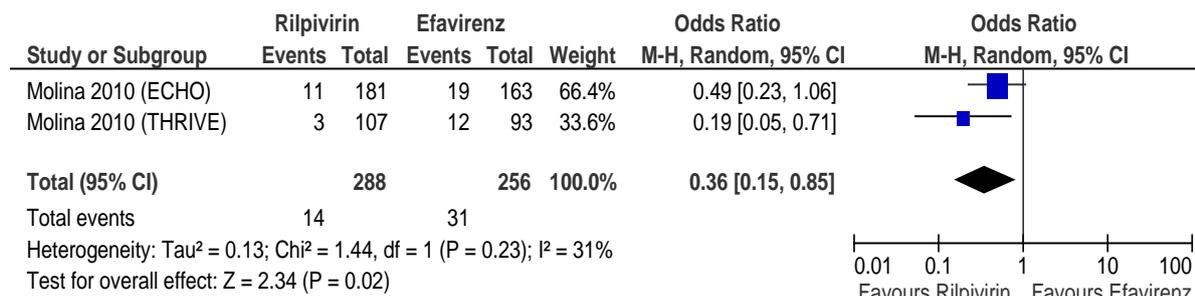


Abbildung 20: Meta-Analyse für Hautausschlag aus RCT; Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil versus Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil; Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml

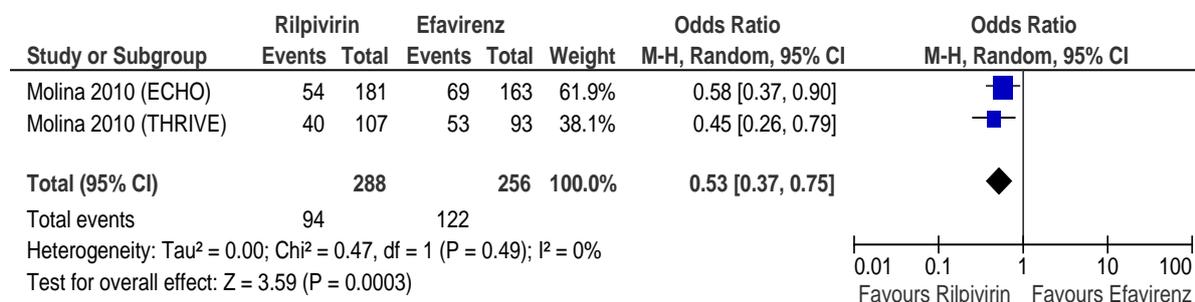


Abbildung 21: Meta-Analyse für Störungen Zentralnervensystem aus RCT; Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil versus Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil; Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml

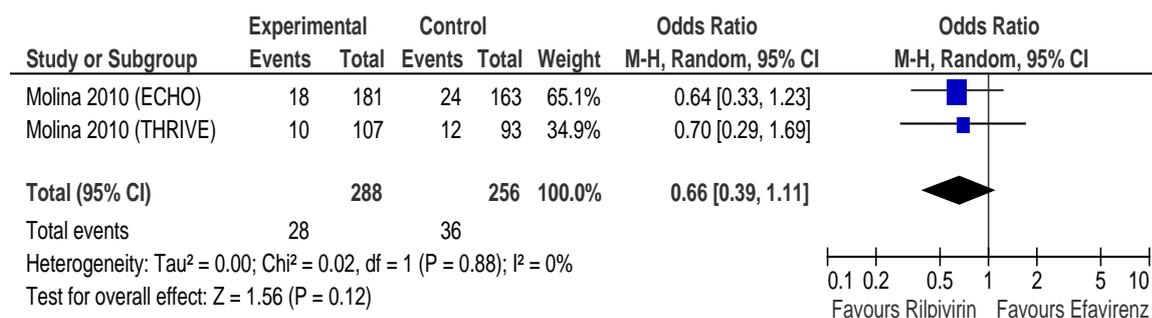


Abbildung 22: Meta-Analyse für Studienabbruch (alle Gründe) aus RCT; Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil versus Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil; Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml

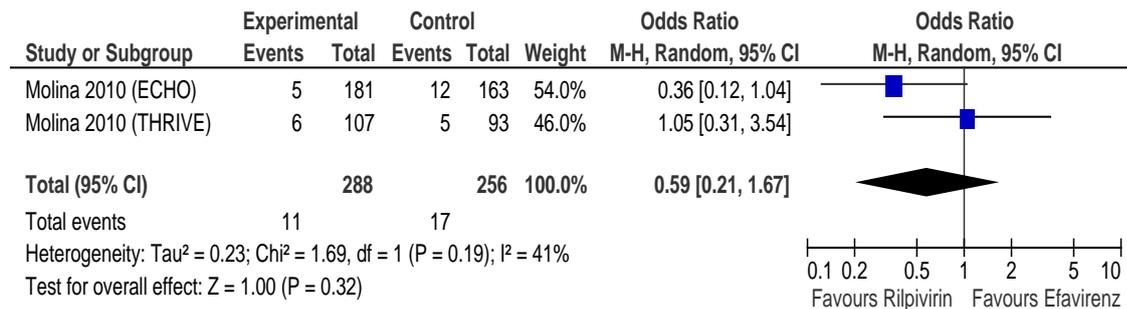


Abbildung 23: Meta-Analyse für dauerhaften Studienabbruch aus RCT; Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil versus Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil; Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml

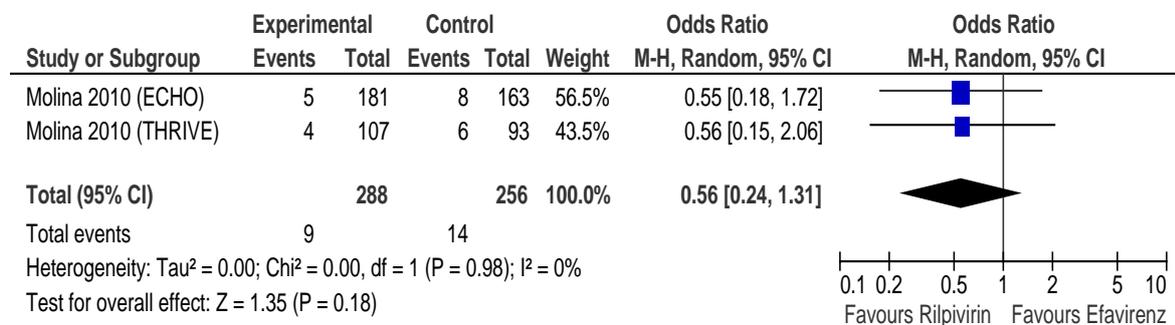


Abbildung 24: Meta-Analyse für temporären Studienabbruch aus RCT; Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil versus Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil; Patienten mit einer Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml

Die Meta-Analysen zeigen für Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil signifikant weniger unerwünschte Ereignisse der Grade 3 oder 4 im Vergleich zu Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (OR = 0,50; 95 %-KI [0,30; 0,83] p = 0,008). Ebenfalls zeigten sich unter Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil signifikant weniger Patienten mit Schwindelgefühl (OR = 0,30; 95 %-KI [0,19; 0,47] p < 0,00001), signifikant weniger Patienten mit zentralnervösen Störungen (OR = 0,53; 95 %-KI [0,37; 0,75] p = 0,0003), sowie signifikant weniger Patienten mit Hautausschlag (OR = 0,36; 95 %-KI [0,15; 0,85] p = 0,02). Alle anderen Parameter zur Sicherheit zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede.

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.

4.3.1.3.6 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.

Es wurden keine weiteren Subgruppenanalysen durchgeführt.

4.3.1.3.7 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.

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens standen zwei Phase-3-Studien zur Verfügung (ECHO und THRIVE). Beide Studien ECHO und THRIVE schlossen neben Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast von ≤ 100.000 Kopien/ml auch Patienten mit einer Viruslast > 100.000 Kopien/ml ein. Die THRIVE-Studie untersuchte in beiden Vergleichsarmen zudem auch Patienten, die nicht mit der NRTI-Basistherapie Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil, sondern (30 %) mit Zidovudin/Lamivudin [Combivir[®]] bzw. (10 %) mit Abacavir/Lamivudin [Kivexa[®]] behandelt wurden. Daher wurden für das vorliegende Dossier entsprechende Analysen (≤ 100.000 Kopien/ml, ausschließlich Patienten mit der NRTI-Basistherapie der zweckmäßigen Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil) gesondert für den Zeitraum bis Woche 48 angefertigt. Um ein vollständiges Bild von den Daten der Zulassungspopulation zu liefern, werden im Dossier ergänzend die THRIVE-Daten aus der Patientengruppe ≤ 100.000 Kopien/ml berichtet, unabhängig von der NRTI-Basistherapie.

Für das virologische Ansprechen (Viruslast), das virologische Versagen und das immunologische Ansprechen (CD4-Zellzahl) zeigte sich in den Meta-Analysen für die Patientenpopulation, die die NRTI-Basistherapie Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil erhalten hatte, eine Gleichwertigkeit von Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil vs. Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil. Bei Einzelbetrachtung der Population mit einer Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml in THRIVE – unabhängig von der Basistherapie – fand sich ein signifikanter Vorteil von Rilpivirin vs. Efavirenz hinsichtlich des virologischen Ansprechens (90,9 % vs. 83,8 %; Differenz: 7,1 % (95 %-KI: [0,2; 13,9] p = 0,0474).

Beide Studien zeigten ein besseres Nebenwirkungsprofil von Rilpivirin im Vergleich zu Efavirenz. Die statistischen Auswertungen der Zulassungspopulation bzw. deren Meta-Analysen zeigen für Rilpivirin signifikant weniger unerwünschte Ereignisse der Grade 3 oder 4 im Vergleich zur Efavirenz (OR = 0,50; 95 %-KI [0,30; 0,83] p = 0,008). Zudem führt Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu signifikant weniger zentralnervösen Störungen (OR = 0,53; 95 %-KI [0,37; 0,75] p = 0,0003), Schwindelgefühl (OR = 0,30 95 %-KI [0,19; 0,47] p < 0,00001) sowie Hautausschlägen (OR = 0,36; 95 %-KI [0,15; 0,85] p = 0,02).

Die Meta-Analysen zur Veränderung der Lebensqualität nach SF-6D gegenüber Baseline konnten für Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil im Vergleich zu Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil mit einer SMD von 0,21 (95 %-KI: [0,00; 0,41], p = 0,05) einen Vorteil aufzeigen. Bei Einzelbetrachtung der Population mit einer Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml in THRIVE – unabhängig von der NRTI-Basistherapie – fand sich ein signifikanter Vorteil von Rilpivirin vs. Efavirenz hinsichtlich der Lebensqualität (Differenz: 0,035% (95%-KI: [0,001; 0,070] p = 0,043).

Die im Dossier dargestellten Daten aus ECHO und THRIVE zeigen eindrücklich den Zusatznutzen von Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil gegenüber Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil. Dieser ergibt sich aus den reduzierten UE-Raten der Grade 3 und 4, den verminderten Abbruchraten aufgrund UE und der verbesserten Lebensqualität unter Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil im Vergleich zu Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil.

Tabelle 4-37: Zusammenfassung der Ergebnisse Meta-Analysen von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Patienten mit einer Ausgangs-Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml; Subpopulation Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil versus Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil

Zielgröße	Rilpivirin versus Efavirenz
Virologisches Ansprechen / Ansprechen	OR = 1,54 [0,93; 2,57] p = 0,10 I ² : 0 %
Virologisches Versagen / Failure	OR = 1,81 [0,67; 4,93] p = 0,24 I ² : 0 %
Rebounder	OR = 1,04 [0,34; 3,16] p = 0,95 I ² : 0 %
CD4-Zellzahl (relativ), Veränderung gegenüber Baseline	SMD = -0,04 [-0,21; 0,12] p = 0,61 I ² : 0 %
Lebensqualität SF-6D, PCS Veränderung gegenüber Baseline	SMD = 0,12 [-0,13; 0,38] p = 0,33 I ² : 34 %
Lebensqualität SF-6D, MCS Veränderung gegenüber Baseline	SMD = 0,05 [-0,15; 0,25] p = 0,60 I ² : 0 %
Lebensqualität SF-6D Veränderung gegenüber Baseline	SMD = 0,21 [0,00; 0,42] p = 0,05 I ² : 1 %
Gesamtrate Pat. mit mind. einem UE	OR = 1,23 [0,72; 2,09] p = 0,45 I ² : 0 %
Gesamtrate Pat. mit mind. einem UE Grad 3 oder 4	OR = 0,50 [0,30; 0,83] p = 0,008 I ² : 0 %
Gesamtrate Pat. mit mind. einem SUE	OR = 0,66 [0,33; 1,31]

Zielgröße	Rilpivirin versus Efavirenz
	p = 0,23 I ² : 0 %
Gesamtrate Pat. mit psych. Störungen	OR = 0,72 [0,45; 1,16] p = 0,18 I ² : 33 %
Gesamtrate Pat. mit Hautausschlag	OR = 0,36 [0,15; 0,85] P = 0,02 I ² : 31 %
Gesamtrate Pat. mit Störungen im Zentralnervensystem	OR = 0,53 [0,37; 0,75] P = 0,0003 I ² : 0 %
Gesamtrate Pat. mit Schwindelgefühl	OR = 0,30 [0,19; 0,47] P ≤ 0,00001 I ² : 0 %
Abbruch (alle Gründe)	OR = 0,66 [0,39; 1,11] p = 0,12 I ² : 0 %
Abbruch, dauerhaft, wegen UE	OR = 0,59 [0,21; 1,67] p = 0,32 I ² : 41 %
Abbruch, temporär, wegen UE	OR = 0,56 [0,24; 1,31] p = 0,18 I ² : 0 %

I²: Maß für die Heterogenität der Studien.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung. 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.

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.

Es erfolgten keine indirekten Vergleiche.

4.3.2.1.2 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 4-38: 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

4.3.2.1.2.1 ≤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 4-39: 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 4-40: 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 4-41: 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 4-42: 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.

4.3.2.1.2.2 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 4.3.1.3.6.

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 4-43: 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 4-44: 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 4-45: 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 4.3.1.3.6.

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*

Zur ergänzenden Darstellung des Zusatznutzens einer kompletten antiretroviralen Kombinationstherapie in einer Tablette (STR) im Vergleich zur Gabe der Einzelkomponenten im Kapitel 4.3.2.3 wurde eine strukturierte Suche mit dem Fokus auf aktuelle relevante Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen durchgeführt. Einzelstudien wurden nicht per se ausgeschlossen. Aufgrund der Heterogenität der hier möglichen Fragestellungen und Studiendesigns wurde keine systematische Suche (wie für RCTs in 4.3.1.1.2 dokumentiert) durchgeführt, sondern generell nach möglichst aktuellen Publikationen gesucht, welche den Zusammenhang zwischen Darreichungsform und Therapieadhärenz in quantitativer Art untersuchten.

Die Angaben zum Zusatznutzen aus weiteren Studien basieren auf einer strukturierten Recherche, welche in den folgenden Tabellen dargestellt ist. Die Suche erfolgte primär in Literaturdatenbanken und mit Suchfunktionen auf spezialisierten Seiten. Die Suchdetails sind unten aufgeführt. Die Suchkriterien wurden auf die entsprechenden Suchoberflächen der Datenbanken und Internetseiten angepasst. Einzelne Suchbegriffe (z.B. Singular oder Plural) und entsprechende MeSH-Terms wurden in das Suchfeld „mit allen Wörtern“ eingegeben. Wenn möglich, wurde in den Suchoberflächen die Einschränkung „in Title in Abstract“ verwendet.

Tabelle 4-46: Protokoll zum Review

Studienfrage	Ziel ist die Bestimmung der Zusammenhänge zwischen Einnahmeform, Adhärenz, klinischer Progression (Viruslast bzw. CD4 Zellzahl), Lebensqualität, Resistenzentwicklung, Hospitalisierung und Mortalität
Datenbanken Zeitraum: ab 2001	Literaturdatenbanken - PubMed/MEDLINE - Cochrane Collaboration (Cochrane Systematic Reviews) Suchmaschinen Google
Untersuchungs- population [Einschluss- kriterium 1]	Patienten mit HIV
Studienart / Design / Auswertung [Einschlusskriterium 2]	Alle als Volltext verfügbaren Dokumente
Sprache [Einschluss- kriterium 3]	Vorliegend in englischer oder deutscher Sprache
Ausschlusskriterien [A]	[A1] bis [A3]: Verletzung der Einschlusskriterien [E1] bis [E3] [A4]: Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen [A5]: Dokumente publiziert vor 1995

Suchbegriffe (englisch):

#1 HIV [Mesh] OR “antiretroviral therapy”

#2 once daily OR single tablet regimen

#3 viral load OR RNA OR CD4 Lymphocyte Count OR disease progression

#4 adherence OR discontinuation

#5 mortality

#6 quality of life

#7 resistance

#8 hospitalisation OR cost

Suchbegriffe (deutsch):

#1 HIV [Mesh] OR “Antiretrovirale Therapie”

#2 Einmaltäglich OR Eintablettenregim

#3 Viruslast OR RNA OR CD4 Zellzahl OR Krankheitsprogression

#4 Adhärenz OR Diskontinuation

#5 Mortalität

#6 Lebensqualität

#7 Resistenzen

#8 Hospitalisation OR Kosten

Tabelle 4-47: Ergebnisse der Literatursuche am 29.09.2011 für die Charakterisierung der Zielpopulation und der Abschätzung der Inzidenz in Deutschland

Datenbank / Internetseite	Suchbegriffe	Verwendete Dokumente
PubMed/ MEDLINE	[#1 AND #3] OR [#3 AND #4] OR [#1 AND #3 AND #5] OR [#3 AND #6] OR [#3 AND #7] OR [#3 AND #7] OR [#2 AND #3] OR [#3 AND #8]	16
Cochrane Library	#1	0
Google ¹	[#1 AND #3] OR [#3 AND #4] OR [#1 AND #3 AND #5] OR [#3 AND #6] OR [#3 AND #7] OR [#3 AND #7]	2

Durch die Suche in verschiedenen Datenbanken kam es zu Duplikaten. Das Aussortieren von Duplikaten wurde manuell durchgeführt. Nach Sichtung des Titels bzw. des Abstracts (sofern eines vorlag) wurden die Referenzen mit fehlender Relevanz ausgeschlossen. Auf dieser Grundlage wurden die Publikationen im Volltext gesichtet und analysiert, ob sie die Einschlusskriterien E1 bis E4 erfüllen. Insgesamt konnten 16 Publikationen aus der PubMed/Medline Suche sowie 2 Publikationen auf Basis der Google Internetsuchoberfläche (Gathe und Rode) identifiziert werden.

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.

In Ergänzung der randomisierten kontrollierten Phase-3-Studien zum Nachweis des Zusatznutzens wird nachfolgend auf die Rolle der verbesserten Adhärenz und der damit einhergehenden Vermeidung von Resistenzentwicklungen infolge der Anwendung eines STR eingegangen. Dafür erfolgte eine strukturierte Recherche nach Studien und Meta-Analysen zum Zusammenhang zwischen STR, Adhärenz, Krankheitsprogression und Mortalität. Evidenz aus RCTs zu einem STR im Vergleich zu Mehrfachgabe existiert aufgrund der zuvor erwähnten Beschränkungen nicht.

Es handelt sich bei der dargestellten Evidenz nicht um mit Interventionsstudien unmittelbar vergleichbare Designs und Endpunkte, sondern um eine zur Darstellung des Zusatznutzens komplementäre Argumentation hinsichtlich der Beeinflussung einer essentiellen Determinante durch die Darreichungsform. Deshalb musste von der Forderung nach einer den Abschnitt 4.3.1.2 analogen Darstellung abgewichen werden. Die Ergebnisse der identifizierten Untersuchungen werden als Gesamtbild der Evidenz zum Zusammenhang zwischen Darreichungsform und Adhärenz im Kapitel 4.3.2.3.3.1 dargestellt.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 ≤Endpunkt Adhärenz> – 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 4-48: Operationalisierung von ≤Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
≤Studie 1>	N.A.

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.

N.A.

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.

Neben dem Nutzen der Wirkstoffe Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil im Vergleich zu Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil belegt durch ECHO und THRIVE, basiert der Zusatznutzen von Eviplera[®] insbesondere auf der STR-Formulierung. Die folgenden Abschnitte präsentieren quantitative Evidenz hinsichtlich der Zusammenhänge STR, Adhärenz, Krankheitsprogression und Mortalität.

Wird die Therapie abgesetzt oder unterbrochen, steigt die Viruslast rasch wieder an, und damit schreitet auch die Erkrankung weiter fort. Etwa 20 bis 33 % aller Patienten zeigen schon im ersten Jahr der antiretroviralen Behandlung einen erneuten Anstieg der Viruslast. (G-BA 2004) Therapieabbruch und mangelnde Adhärenz sind hierbei die Hauptursachen. Wichtige Faktoren für die Behandlungstreue sind – abgesehen von der Effektivität der Arzneimittel – die Gesamtzahl einzunehmender Tabletten, die Einnahmemodalitäten, die Häufigkeit der Dosierung, Sicherheit, sowie Nebenwirkungen und Verträglichkeit. (G-BA 2004)

Der Zusammenhang zwischen mangelnder Therapietreue und negativen Behandlungsergebnissen wird in einer aktuellen Übersichtsarbeit dokumentiert. (Bae et al. 2011) Danach bestehen zwischen Therapietreue und virologischer Suppression sowie Viruslast, CD4-Zellzahl und Mortalität signifikante Korrelationen. (Bangsberg et al. 2001; Mannheimer et al. 2002; Parienti et al. 2009; Paterson et al. 2000) Auch steigt mit sinkender Therapietreue das Risiko einer Resistenzentwicklung: Für den individuellen Patienten sind die Folgen eine reduzierte Chance auf positive Behandlungsergebnisse und die Notwendigkeit, zur virologischen Suppression auf komplexere und kostenintensivere Therapieregime zurückgreifen zu müssen. Eine weitere Steigerung der Therapietreue mit einer entsprechenden Verbesserung der Behandlungsergebnisse kann aus der Anwendung eines aus einer einzigen Tablette bestehenden Therapieschemas (Single Tablet Regimen (STR)) resultieren. (Llibre et al. 2011). Juday et al. zeigen eine bessere Persistenz (Zeit bis Diskontinuation) eines STR (Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil) im Vergleich zu anderen Regimen: Zidovudin/Lamivudin + Efavirenz (Hazard Ratio: 1,83; $p < 0,001$), Tenofovirdisoproxil/Emtricitabin + Lopinavir/r (Hazard Ratio: 2,03; $p < 0,001$), und Zidovudin/Lamivudin + Lopinavir/r (Hazard Ratio: 2,33; $p < 0,001$). (Juday et al. 2011)

Die meta-analytische Zusammenfassung (Parienti et al 2009) sechs randomisiert-kontrollierter Studien (Boyle et al. 2008; Gallant et al. 2006; Gathe J et al. 2011; Molina et al. 2007; Portsmouth et al. 2005; Rode RA et al. 2008; Ruane et al. 2006) zeigt eine signifikant verbesserte Adhärenz (+4,5 %; 95 %-KI: [1,5 %; 7,5 %]; $p < 0,004$, siehe Abbildung 25) und damit einhergehende besseres virologisches Ansprechen (0,06; 95 %-KI: [0,01; 0,10]; $p = 0,010$) zu Gunsten der Einmalgabe im Vergleich zur Zweimalgabe. Die Ergebnisse fallen noch deutlicher aus (6 % Unterschied bei Adhärenz bzw. 8 % Unterschied bei Viruslast, siehe

Abbildung 27 und Abbildung 28), wenn nur die Studien mit nicht vorbehandelten Patienten betrachtet werden (0,08; 95 %-KI: [0,01; 0,15]; p = 0,03). Zu beachten ist hierbei, dass die Studien die Wirkung der Einmalgabe, nicht aber die Wirkung eines STR (mit höherer Einnahmefreundlichkeit) untersuchten.

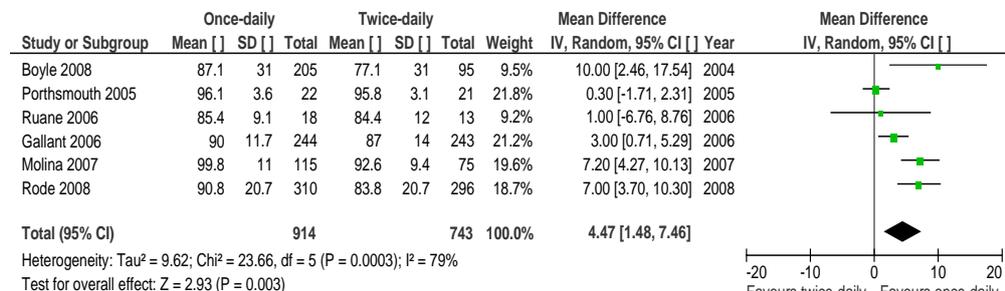


Abbildung 25: Meta-Analyse für Adhärenz (Anzahl der eingenommenen Dosierungen/Anzahl der verschriebenen Dosierungen x 100) aus RCT; Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil versus Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil; Patienten mit einer Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml; ITT

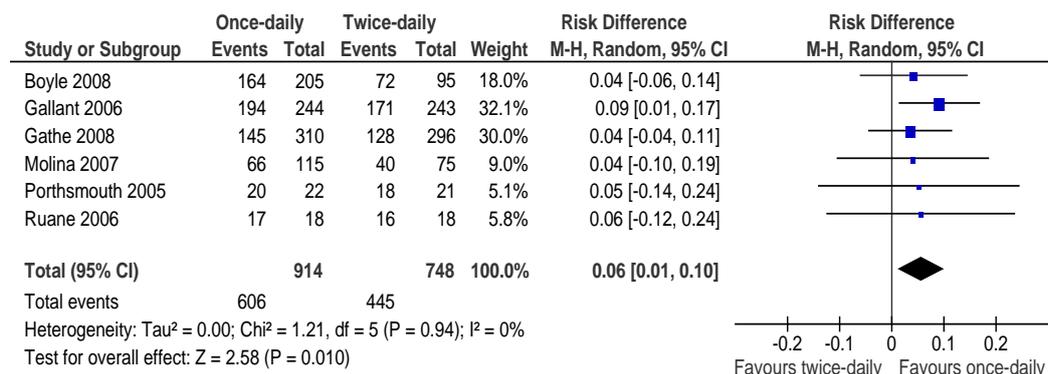


Abbildung 26: Meta-Analyse für Virale Suppression < 50 Kopien/ml aus RCT; Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil versus Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil; Patienten mit einer Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml; ITT

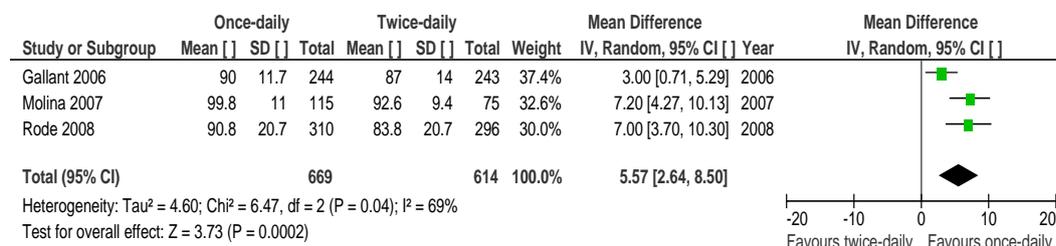


Abbildung 27: Meta-Analyse für Adhärenz (Anzahl der eingenommenen Dosierungen/Anzahl der verschriebenen Dosierungen x 100); Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil versus

Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil; Patienten mit einer Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml; ITT, Untergruppe Erstbehandlung

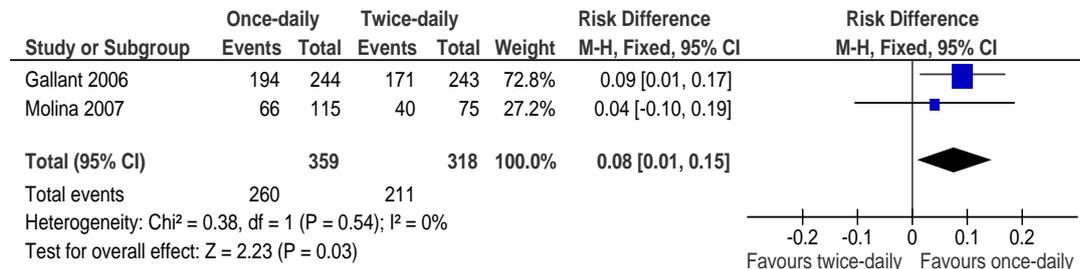


Abbildung 28: Meta-Analyse für Virale Suppression < 50 Kopien/mL); Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil versus Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil; Patienten mit einer Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml; ITT, Untergruppe Erstbehandlung

Vorteile von Fixkombinationen bzw. Einmalgabe spiegeln sich auch in den Empfehlungen aktueller Leitlinien wieder. Zur Darstellung der entsprechenden Empfehlungen werden nachfolgend die relevanten Inhalte aktueller Therapieleitlinien wiedergegeben, in welchen sich explizite Empfehlungen zum Einsatz eines STR finden. Es wurden nur Leitlinien ab 2008 berücksichtigt. Tabelle 4-49 fasst die Aussagen zu Einmalgabe bzw. zu STR zusammen.

Tabelle 4-49: Leitlinien ab 2008 mit expliziten Empfehlungen zum Einsatz von STR

Institution	Empfehlung Therapie
Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG and ÖAG 2010)	„Die Verfügbarkeit einfach einzunehmender Kombinationen (19; 20), die Einnahmefehler mit dem Risiko der Resistenzentwicklung verringern (21), ermöglicht heute einen früheren Therapiebeginn.“ (S. 3) „Es werden bevorzugt Fixkombinationen empfohlen. Wo nötig (z.B. Dosisreduktion bei Niereninsuffizienz, Intoleranz), können Einzelsubstanzen verordnet werden.“ (S. 9)
DHHS Guidelines for Adults and Adolescents (Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents et al. 2011)	„In terms of convenience, the coformulated tablet of TDF, FTC, and EFV allows for once-daily dosing with a single tablet.” “All NRTIs except ddI can be taken without food restrictions. Adherence may be additionally improved with once-daily dosing (available for all NRTIs except d4T and ZDV) and with fixed-dosage combinations, such as ABC/3TC, TDF/FTC (with or without EFV), or ZDV/3TC.“
	“A single tablet coformulated with TDF, FTC, and EFV provides one-tablet, once-daily dosing and is currently the preferred NNRTI-based regimen (A1).”
AWMF-S3 Leitlinie (DAIG and ÖAG 2009)	„Abacavir, Tenofovir und Zidovudin sind in Fixkombinationen mit Lamivudin bzw. Emtricitabin erhältlich. Diese sind gleichzeitig die am besten wirksamen und verträglichen Kombinationen und als primäre Bausteine der Initialtherapie zu empfehlen. Abweichungen von den Fixkombinationen sind unbequemer einzunehmen und werden deshalb nicht primär empfohlen.“
European AIDS Clinical Society (EACS) (European AIDS Clinical Society (EACS) 2011)	„PI/r to NNRTI switch for simplification, prevention or improvement of metabolic abnormalities, adherence facilitation..“
International AIDS Society – USA Panel Thompson MA et al (Thompson et al. 2010)	„Fixed-dose formulations and once-daily regimens are generally preferred for initial therapy.”

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 4.3.1.3.6.

Es wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt

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.

Für die Beurteilung des Zusatznutzens von Eviplera[®] ist die Frage der Adhärenz in zweierlei Hinsicht relevant. Zum einen aufgrund des dadurch adressierten Versorgungsbedarfs (Modul 3.2.2), zum anderen durch die mit höherer Adhärenz verbundene Steigerung des Zusatznutzens. Aus diesem Grund finden sich bei teilweiser Redundanz, Ausführungen zur Adhärenz in den Modulen 3 und 4 des Dossiers wieder.

Der Zusammenhang zwischen mangelnder Therapietreue und negativen Behandlungsergebnissen wird in einer Übersichtsarbeit dokumentiert. (Bae et al 2011) Danach bestehen zwischen Therapietreue und virologischer Suppression sowie Plasmaviruslast, CD4-Zellzahl und Mortalität signifikante Korrelationen. (Bangsberg et al 2001; Mannheimer et al 2002; Parienti et al 2009; Paterson et al 2000)

Im Vergleich zu einer antiretroviralen Kombinationstherapie mit mehreren Tabletten bietet ein STR deutliche Vorteile: Verhinderung selektiver Adhärenz und damit verringertes Risiko der Entstehung von Resistenzmutationen, geringere Toxizität durch Einnahmefehler, sowie höhere Patientenzufriedenheit. Die meta-analytische Zusammenfassung aktueller randomisiert-kontrollierter Studien zeigt eine signifikant verbesserte Adhärenz und damit einhergehend eine bessere virale Suppression zu Gunsten einer Einmalgabe der Therapie im Vergleich zur Zweimalgabe (0,06; 95 %-KI: [0,01; 0,10]; p = 0,010). Die Ergebnisse fallen noch deutlicher aus, wenn nur die Studien mit nicht vorbehandelten Patienten betrachtet werden (0,08; 95 %-KI: [0,01; 0,15]; p = 0,03).

Die EMA-Zulassung für Eviplera[®] (Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil) als erstes STR für die Behandlung nicht vorbehandelter erwachsener Patienten mit einer Viruslast \leq 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml welches neben einer etablierten NRTI-Basistherapie den neuen NNRTI-Wirkstoff Rilpivirin enthält, erfolgte am 28. November 2011. Die FDA hat dieses STR unter dem Handelsnamen Complera[™] am 10. August 2011 zugelassen. Damit steht erstmals eine antiretrovirale STR Therapieoption für die Behandlung nicht vorbehandelter erwachsener Patienten mit einer Viruslast \leq 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml zur Verfügung, deren neue NNRTI-Komponente auch ein verbessertes Nebenwirkungsprofil gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Efavirenz, aufweist.

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.

Für die Bewertung des Zusatznutzens der neuen Wirkstoffkombination Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil gegenüber Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil standen zwei konfirmatorische randomisierte, doppel-blinde, aktiv-kontrollierte Phase-3-Nicht-Unterlegenheitsstudien zur Verfügung (ECHO und THRIVE). Die Nutzenbewertung bezieht sich auf die Wirkstoffkombination Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil/Rilpivirin als STR Eviplera®. Die Gleichwertigkeit der Bioverfügbarkeit der Wirkstoffe im STR im Vergleich zur Gabe der Einzelsubstanzen wurde mittels einer Bioäquivalenzstudie belegt (EMA 2011). In den für die Zulassung relevanten RCTs (ECHO und THRIVE) wurde die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt, die Verteilung auf die Gruppen sowie der Verlauf der Studie waren für Patienten und Behandler adäquat verblindet. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Beide Studien haben grundsätzlich auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotenzial, da sie die geforderten Kriterien nach Minimierung eines Verzerrungsrisikos erfüllen.

Beide Studien schlossen neben der Zulassungspopulation mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml auch Patienten mit einer Viruslast > 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml ein. Die THRIVE-Studie schloss im Vergleichsarm zudem auch Patienten ein, die nicht mit der NRTI-Basistherapie Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil behandelt wurden. Weder die EMA noch die FDA hatten im Zulassungsverfahren für Eviplera®/Complera™ systematische Auswertungen für die Population mit ≤ 100.000 Kopien/ml gefordert, sodass für das vorliegende Dossier die entsprechenden Analysen (≤ 100.000 Kopien/ml, Vergleichstherapie: Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil) gesondert angefertigt wurden. In der Studie ECHO erhielten alle Patienten aus dem Efavirenz Arm die zweckmäßige Vergleichstherapie (NRTI-Basistherapie Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil), bei Randomisierung erfolgte eine Stratifizierung der Patienten nach der Kopienzahl. Daher ist auch in der Subgruppenauswertung der Studie ECHO von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen (bei Minimierung anderer Verzerrungsfaktoren durch verdeckte Randomisierung und doppelte Verblindung). In der Studie THRIVE bestand die Subgruppe der Patienten mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (NRTI-Basistherapie: Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil) aus 107 von 340 randomisierten Patienten unter Rilpivirin und aus 93 von 340 randomisierten Patienten mit Efavirenz. Da die Patienten für die Kopienzahl zu Studienbeginn bei der Randomisierung stratifiziert waren, nicht jedoch für die NRTI-Basistherapie, resultiert für diesen Endpunkt in der Studie THRIVE ein hohes Verzerrungspotenzial. Es ist außerdem anzunehmen, dass durch die niedrigen Patientenzahlen auch einige Signifikanzlevel nicht erreicht werden, da die Subgruppen nicht auf die entsprechenden Endpunkte gepowert waren.

Neben der möglichen Verzerrung der Ergebnisse ist als weiterer Faktor der Einschränkung der Aussagekraft das unterschiedliche und deutlich komplexere Einnahmeschema von Arzneimitteln und Placebo - Einnahme jeweils morgens und abends (zweimal täglich, jeweils 2 Tabletten) - in den Studien ECHO und THRIVE im Vergleich zum STR Eviplera® (einmal täglich) anzumerken. Dies lässt eine deutliche Unterschätzung des Zusatznutzens des STR Eviplera® gegenüber der Kombinationstherapie aus Truvada® + Sustiva® erwarten. Wie in

Kapitel 4.3.2.3.3 aufgeführt, wurde die Gleichwertigkeit der Bioverfügbarkeit mit den Einzelsubstanzen und dem STR mittels einer Bioäquivalenzstudie belegt. (EMA 2011)

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.

Der Vergleich der beiden Kombinationsregime in den für das Dossier nachträglich durchgeführten Subgruppenanalysen zu ECHO und THRIVE entsprechend der Population mit der NRTI-Basistherapie der zweckmäßigen Vergleichstherapie zeigt trotz der geringeren Patientenzahlen signifikante Vorteile von Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (mit der Zulassung als STR Eviplera®) gegenüber Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil bei unerwünschten Ereignissen auf. Dies betrifft insbesondere Ereignisse der Grade 3 und 4, d.h. schwere und potentiell lebensbedrohliche unerwünschte Ereignisse. Das Auftreten unerwünschter Ereignisse steht in engem Zusammenhang mit der Lebensqualität. Entsprechend zeigen die Meta-Analysen zu ECHO und THRIVE einen Vorteil für Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil gegenüber Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil hinsichtlich des Endpunktes Lebensqualität.

Bei weiteren Endpunkten lassen die in den Meta-Analysen sichtbaren Trends zugunsten Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil ebenfalls einen Vorteil des neuen Therapieregimes erwarten, erreichten jedoch - möglicherweise bedingt durch die unterpowerten Patientenpopulationen - nicht das Signifikanzniveau.

Die Vorteile hinsichtlich schwerer und potentiell tödlicher unerwünschter Ereignisse sowie auch Einzelereignissen wie Schwindelgefühl, oder Hautausschlag können sich maßgeblich auf die Adhärenz auswirken, insbesondere bei HIV-infizierten Patienten, die die Therapie lebenslang einnehmen müssen. Die Adhärenz korreliert wiederum mit Krankheitsprogression, Resistenzentwicklung und Morbidität bzw. Mortalität, wie in großen Studien aufgezeigt wurde, die ebenfalls im Dossier beschrieben werden.

Die Beschreibung dieser Studien dient der Evidenzaufbereitung hinsichtlich des Zusatznutzens eines STR, da dieser am STR Eviplera[®] nicht direkt untersucht wurde sondern nur anhand der Wirkstoffkombination Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil. Die Zulassungsentscheidung bei der EMA und der FDA basiert auf den 48-Wochen-Analysen der Daten der zwei konfirmatorischen randomisierten, kontrollierten Studien mit der Kombination aus NRTI-Basistherapie plus der NNRTI-Einzelsubstanzen Rilpivirin oder Efavirenz sowie dem Beleg der Bioequivalenz für das Kombinationsarzneimittel Eviplera[®] vs. der Einzelsubstanzen in entsprechenden Studien. Diese Daten wurden in beiden Zulassungsverfahren als ausreichend für den Beleg der Wirksamkeit und Sicherheit bewertet. RCTs zur Untersuchung eines STR im Vergleich zu einer Wirkstoffkombination in mehreren Tabletten würden insbesondere Herausforderungen hinsichtlich der Verblindung implizieren.

Ein Vergleich der STR Eviplera[®] und Atripla[®] erfolgt zurzeit durch die randomisierte open-label Phase-3b-Studie (GS-US-264-0110). Eine entsprechende Studie zum direkten Vergleich zwischen dem Eintablettenregime, dem STR, und einem entsprechenden (auch mehrmals täglich einzunehmendem) Kombinationsregime existiert nicht. Das vorliegende Dossier präsentiert eine umfassende Aufarbeitung der Evidenz, um eine entsprechende Schlussfolgerung zum Zusatznutzen eines STR zuzulassen (z.B. anhand des Zusatznutzens des STR Atripla[®] gegenüber einem Non-STR Truvada[®] + Sustiva[®]).

Insbesondere für bislang nicht vorbehandelte Patienten spielt die Adhärenz aufgrund der zu erwartenden lebenslangen Einnahmedauer eine zentrale Rolle. Bisher ist ein im Markt befindliches STR nur für vorbehandelte Patienten verfügbar (Atripla[®], nur für vorbehandelte Patienten mit Viruslast ≤ 50 Kopien/ml zugelassen, Zielgruppe sind Patienten ohne ZNS Probleme). Mit Eviplera[®] steht nun erstmals ein STR für die Behandlung nicht vorbehandelter erwachsener Patienten mit einer Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml zur Verfügung. Zusätzlich bietet Eviplera[®] durch seine neue NNRTI-Komponente ein verbessertes Verträglichkeitsprofil insbesondere in Bezug auf zentralnervöse Nebenwirkungen im Vergleich zu Therapiekombinationen, die Efavirenz enthalten.

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 4-50: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Nicht vorbehandelte Erwachsene mit Infektionen mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) und einer Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml	Erheblich

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.

≤≤ Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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 4-51: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens

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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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

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.

- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

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

Viruslast

Zur Bewertung des antiretroviralen Ansprechens wird in klinischen Studien bei HIV Patienten üblicherweise die Viruslast herangezogen. Dieser Endpunkt wird vom G-BA als valider Surrogatendpunkt bewertet (Abbildung 29).

**Nutzenbewertung im G-BA – Beispiel
HIV-Resistenztestung**

- fünf adäquate prospektive randomisierte (unverblindete) Studien für genotypische HIV-Resistenztestung identifiziert
- **Endpunkte:** HI-Viruslast und die CD4-Zellzahl wurden als valide Surrogatparameter gewertet*

• „Die vorliegenden Untersuchungen belegen den medizinischen Nutzen einer genotypischen Resistenztestung hinsichtlich einer Medikamentenumstellung bei virologischem Therapieversagen...“**

* Bucher et al.: JAMA 282 (1999), 771-778
** Zusammenfassender Bericht des Arbeitsausschusses "Ärztliche Behandlung" des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Beratungen des Jahres 2003 zur Bewertung der HIV-Resistenztestung gemäß §135 Abs.1 SGB V vom 06.05.2004

Dr. K. Matthias

Abbildung 29: Nutzenbewertung im G-BA Bewertung von Surrogat-Endpunkten. (Matthias K 2010)

Im zusammenfassenden Bericht zur Bewertung der HIV-Resistenztestung gemäß §135 Abs.1 SGB V konstatiert der Arbeitsausschuss "Ärztliche Behandlung" des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen:

„In zahlreichen Studien der Phase I und II sowie in großen Therapiestudien konnte eine Korrelation zwischen der HI-Viruslast und der CD4-Zellzahl belegt werden. Gesichert ist auch eine Korrelation zwischen den Ausgangswerten der HI-Viruslast und der CD4-Zellzahl bzw. dem Ausmaß der Viruslastsenkung ("virologisches Ansprechen") und dem Anstieg der CD4-Zellzahl ("immunologisches Ansprechen") vor/unter einer HAART einerseits und dem Krankheitsverlauf (Progression zu AIDS und Tod) andererseits.“ (G-BA 2004)

Dennoch sollen hierzu im Folgenden einige Hintergrundinformationen berichtet werden.

Sowohl die EMA als auch die FDA empfehlen in ihren therapeutischen HIV-Leitlinien den Surrogatparameter Viruslast als primären Endpunkt bei HIV-Studien:

CHMP-Leitlinie: *“The proportion of subjects that achieves and maintains undetectable plasma HIV-RNA (i.e. ≤ 50 copies/ml) is the preferred primary efficacy endpoint for studies in treatment naïve as well as treatment experienced populations”*. (EMA 2008)

“The proportion of patients with HIV RNA levels below the assay limit at 48 weeks (or longer) and time-to-loss-of-virologic-Response will be considered primary endpoints for trials supporting traditional approval.” (FDA 2002)

Die FDA gibt zur Ermittlung des virologischen Ansprechens einen Algorithmus vor, um den Anteil von Patienten mit Viruslast ≤ 50 Kopien/ml bei Studienende zu berechnen (*Time to loss of virologic Ansprechen - TLOVR*) (FDA 2002). Dieser wurde auch als primärer Endpunkt in den beiden konfirmatorischen Phase-3-Studien zu Rilpivirin geplant.

Der Übergang von den klinischen Endpunkten zum Surrogatendpunkt Viruslast fand nach Einführung der HAART statt. Grundlage für diese Entscheidung der Zulassungsbehörden, die sich auch in klinischen Leitlinien abbildet, stellen insbesondere die Studien und Meta-Analysen von Murray (1999), Marschner (1998) und Katzenstein (1996) dar, die in den folgenden Abschnitten beschrieben werden.

An über 5000 Patienten, die aus sechs unterschiedlichen Studien stammten, wiesen Murray et al. einen Zusammenhang zwischen der therapiebedingten Abnahme der Viruslast (Nadir während 52 Wochen Behandlung) und einer Abnahme der AIDS-Krankheitsentwicklung nach. Parallel zu einer Reduktion der Viruslast konnte eine Risikoverminderung der Progression der Erkrankung zu AIDS und Tod beobachtet werden. Die Abnahme der klinischen Progression der Erkrankung und der Konzentration der HIV-RNA folgten einer Dosis-Wirkungs-Relation. (Murray et al. 1999)

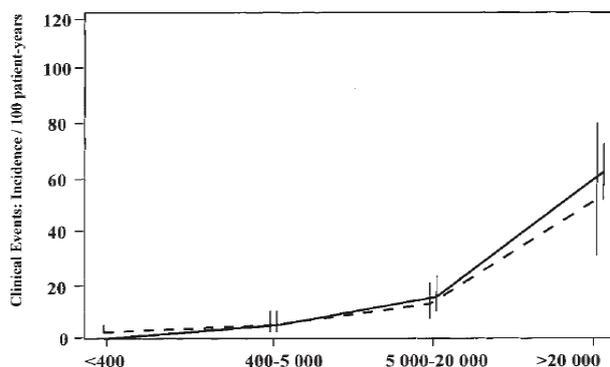


Abbildung 30: Auftreten klinischer Ereignisse (Progression zu AIDS oder Tod) in Abhängigkeit von der Veränderung der Viruslast (niedrigster erreichter RNA-Wert innerhalb 52 Wochen Behandlung) (Murray et al 1999).

Marschner et al. (1998) untersuchten Daten von 1330 HIV-Patienten aus 7 *AIDS Clinical Trial Groups* (ACTG) hinsichtlich eines Zusammenhangs zwischen therapiebedingter Reduktion der Viruslast und dem klinischen Nutzen. Es handelte sich dabei um RCTs mit insgesamt 21 Armen und 7 verschiedenen Wirkstoffen. Über einen Zeitraum von 24 Wochen wurden Viruslast und CD4-Zellzahl dokumentiert und im darauffolgenden Beobachtungszeitraum von 150 Wochen die Progression der Erkrankung beobachtet. Für vergleichende Analysen wurden Kaplan-Meier-Überlebenskurven und Log-Rank-Tests verwendet. Analysiert wurden die Veränderung der Viruslast und der CD4-Zellzahl während der ersten 24 Wochen und die Zeit bis zum Auftreten klinischer Ereignisse.

Es zeigte sich, dass die Veränderung der Viruslast in den ersten 24 Wochen prognostischen Wert für das Auftreten klinischer Ereignisse hatte. Nach Adjustierung der HIV-RNA-Baseline-Werte hatte die Veränderung des RNA-Levels einen 10-fachen Abfall der Viruslast zwischen Studienbeginn und Woche 24 mit einer 72 %igen Reduktion des Progressionsrisikos zur Folge (95 %-KI: 61; 81; $p \leq 0,0001$). Der Zusammenhang zwischen der Veränderung der HIV-1 RNA und dem Risiko einer Krankheitsprogression war linear (Abbildung 31; Korrelation = 0,98).

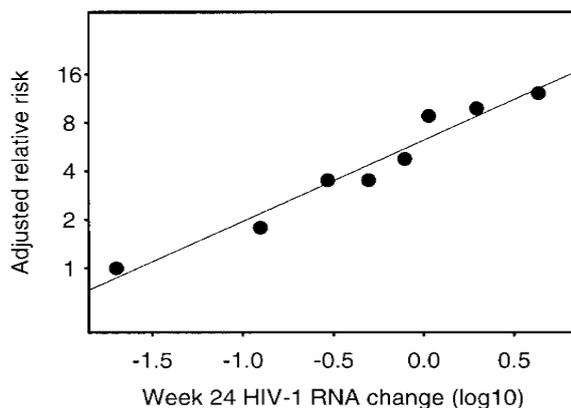


Abbildung 31: Zusammenhang zwischen der Krankheitsprogression und der Änderung der Plasma Viruslast zwischen Studienbeginn und 24 Wochen nach Therapiestart (Marschner et al. 1998).

Katzenstein et al. (1996) untersuchten 391 Patienten, die eine CD4-Zellzahl zwischen 200 – 500 Zellen/Mikroliter aufwiesen. Vier Vergleichsarme mit je zwei Monosubstanzen (Zidovudin und Didanosin) und zwei Zweierkombinationen wurden während 8 Wochen beobachtet. Die mittlere Verminderung (\pm SE) der HIV-RNA-Konzentration nach 8 Wochen im Vergleich zum Studienbeginn (ausgedrückt als Anzahl der Kopien log mit der Basis 10 pro ml) betrug $0,26 \pm 0,06$ für Patienten unter alleiniger Zidovudin-Behandlung, $0,65 \pm 0,07$ unter alleiniger Didanosin-Behandlung, $0,93 \pm 0,10$ bei Behandlung mit Zidovudin plus Didanosin, und $0,89 \pm 0,06$ für Zidovudin plus Zalcitabin ($p \leq 0,001$ für alle paarweisen Vergleiche) mit Zidovudin allein. Neben der erheblich besseren Wirkung der Zweierkombinationen fanden

Katzenstein et al. eine signifikante Assoziation zwischen dem Surrogatparameter HIV-RNA in Kopien/ml und dem Risiko AIDS zu entwickeln sowie der Mortalität. Eine Reduktion der Viruslast um das 10-fache vom Ausgangswert bis zur Woche 8 war mit einer signifikanten Abnahme der Hazard Ratio auf 0,35 für AIDS oder Tod assoziiert (d.h. eine 65 %ige Risikoreduktion für AIDS oder Tod). (Katzenstein et al. 1996) Sowohl eine Verminderung der AIDS-Progression als auch der Mortalität sind unzweifelhaft patientenrelevante Endpunkte.

Tabelle 4-52: Vorhersage klinischer Ereignisse in Relation zu HIV-RNA und CD4-Zellzahl (Katzenstein et al 1996)

MARKER	50% DECREASE IN CD4 CELLS, AIDS, OR DEATH	AIDS OR DEATH	DEATH
	hazard ratio (95% confidence interval)		
Model 1: base-line variables only			
Lower plasma HIV RNA†	0.23 (0.14–0.38) P<0.001	0.17 (0.08–0.32) P<0.001	0.17 (0.07–0.40) P<0.001
Higher CD4 cell count‡	0.80 (0.59–1.09) P=0.15	0.80 (0.54–1.19) P=0.27	0.89 (0.53–1.49) P=0.66
Absence of syncytium-inducing phenotype	0.31 (0.18–0.54) P<0.001	0.34 (0.17–0.69) P=0.003	0.38 (0.15–0.96) P=0.041
Model 2: base-line variables and changes at week 8			
Plasma HIV RNA			
Lower base-line concentration†	0.22 (0.13–0.37) P<0.001	0.12 (0.05–0.28) P<0.001	0.13 (0.05–0.38) P<0.001
Decrease from base line to week 8§	0.22 (0.12–0.41) P<0.001	0.35 (0.17–0.72) P=0.005	0.29 (0.11–0.79) P=0.015
CD4 cell count			
Higher base-line count‡	0.89 (0.63–1.25) P=0.50	1.14 (0.74–1.75) P=0.57	1.45 (0.78–2.69) P=0.24
Increase from base line to week 8¶	0.68 (0.48–0.97) P=0.031	0.68 (0.43–1.08) P=0.10	0.70 (0.39–1.26) P=0.24
Absence of syncytium-inducing phenotype at base line	0.38 (0.20–0.71) P=0.003	0.40 (0.18–0.91) P=0.028	0.55 (0.17–1.79) P=0.32

Eine Meta-Analyse von Hill et al. (1998) analysierte anhand von 15 klinischen Studien den Zusammenhang zwischen Veränderung der Viruslast und klinischen Ereignissen. Die Abbildung zeigt, dass die meisten antiretroviralen Therapien (Abbildung 5, Punkte mit Standardfehlern) zu einer Reduzierung der Viruslast und der Krankheitsprogression führen. Die Autoren schlussfolgern, dass eine Assoziation zwischen Viruslast und Krankheitsprogression besteht. (Hill et al. 1998) Mit ihrer Auswirkung auf die Krankheitsprogression und somit auf klinische Ereignisse, AIDS-assoziierte Erkrankungen oder Mortalität, kann die Viruslast als Surrogat-Parameter eindeutig als patientenrelevanter Endpunkt charakterisiert werden.

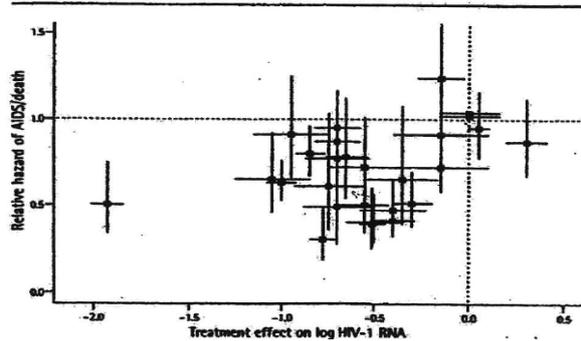
Figure 1. Treatment effect on HIV-1 RNA versus relative hazard of clinical progression

Abbildung 32: Zusammenhang zwischen Therapieeffekt auf die Viruslast (HIV-1 RNA) und Krankheitsprogression

CD4-Zellzahl

Die CD4-Zellzahl ist ein Indikator für das immunologische Ansprechen des Patienten auf die HAART und stellt gewissermaßen die Distanz zur klinischen Manifestation opportunistischer Infektionen (hervorgerufen durch die Schwächung des Immunsystems durch HIV) und Erkrankungen dar. Die CD4-Zellzahl, die somit mit der AIDS-Progression korreliert, ist in der Regel das entscheidende Kriterium für einen Therapiebeginn.

Der G-BA schreibt zur CD4-Zellzahl. (G-BA 2004)

"Die alleinige Bestimmung der HI-Viruslast ist indiziert bei Neugeborenen HIV-positiver Mütter und bei Verdacht auf eine akute HIV-Erkrankung. Nach Diagnose einer HIV-Infektion (Monitoring der HAART) sollten HI-Viruslast (virologisches Ansprechen) und CD4-Zellzahl (immunologisches Ansprechen) immer zusammen bewertet werden"

Auch die EMA empfiehlt in ihren therapeutischen HIV-Leitlinien eine gleichzeitige Erfassung der Viruslast und CD4-Zellzahl. (EMA 2008)

"Effects on the CD4+ T-cell count should always be documented."

Die FDA empfiehlt ebenfalls die Erfassung der Viruslast und der CD4-Zellzahl, sowie – falls verfügbar – die Angabe klinischer Endpunkt. (FDA 2002)

"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. (1998) zeigen die prädikative Aussagekraft der CD4-Zellzahl zu Behandlungsbeginn im Verhältnis zur Krankheitsprogression und Viruslast. (Marschner et al

1998) Eine CD4-Zellzahl, die 24 Wochen nach Therapiestart 100 Zellen/ μ l über der Baseline lag, war assoziiert mit einem 60 % geringeren Risiko der Krankheitsprogression (95%-KI: 51; 64; $p \leq 0,001$).

Eine Meta-Analyse von Hill et al. bezieht sich auf 15 klinische Studien und zeigt einen signifikanten Zusammenhang zwischen der durchschnittlichen Veränderung von CD4-Zellzahl und patientenrelevanten Parametern wie AIDS-Progression oder Tod. Die resultierende Korrelation zwischen Behandlungseffekt auf die CD4-Zellzahl und klinischem Nutzen zeigt Abbildung 33. Behandlungen, die einen größeren Anstieg der CD4-Zellzahl bedingen, zeigen eine höhere Reduktion der Rate an klinischer Progression. Mit Ausnahme zweier Studien zeigen alle Studien eine Relation zwischen einer Verbesserung der CD4-Zellzahl als Surrogat-Parameter und einem klinischen Nutzen, sowie einen Zusammenhang zwischen steigender CD4-Zellzahl und klinischem Nutzen. (Hill et al 1998)

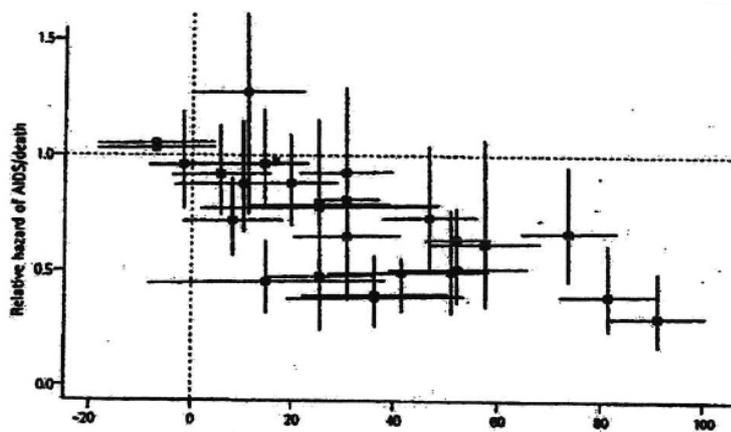


Abbildung 33: Relation zwischen Veränderung der CD4-Zellzahl und der Hazard für klinische Ereignisse (AIDS/Tod) (Hill et al 1998)

Tabelle 4-53: Studienübersicht Validierungsstudien und andere Analysen zur Validierung von Surrogatparametern bei HIV

Publikation	Studiendesign Methodik	Fragestellung	Dauer	Patientenpopulation	Behandlungsarme	Zielkriterien
Katzenstein 1996	Auswertung von Patientendaten aus einer randomisierten klinischen Studie Multivariate proportionale Hazard Modelle	Korrelation von HIV-RNA Plasmakonzentration, viraler Phenotyp, CD4-Zellzahl und klinischen Ereignisse (AIDS, Tod)	Veränderung der Surrogatparameter nach 8 Wochen Therapie	N = 391 CD4-Zellzahl zwischen 200 und 500 pro mm ³	1. Zidovudin allein 2. Didanosin allein 3. Zidovudin plus Didanosin 4. Zidovudin plus Zalcitabin	<u>Surrogat-Parameter:</u> HIV-RNA-Plasmakonzentration (Wert zu Studienbeginn, Änderung nach 8 Wochen) viraler Phenotyp CD4-Zellzahl (Studienbeginn und Woche 8) <u>Klinische Ereignisse:</u> Krankheitsprogression (AIDS, entsprechend der Definition der CDC) Tod
Murray 1999	Re-Analyse der Daten von Teilnehmern aus klinischen HIV-Therapiestudien Multivariate proportionale Hazard Modelle	Relation von HIV-RNA-Plasmakonzentration (Höhe, Nadir (Tiefstwert) und Dauer der Reduktion), und klinische Ereignisse (AIDS, Tod) ¹⁷	Veränderung der Surrogatparameter nach 24 Wochen Therapie	Teilnehmer aus klinischen HIV-Therapiestudien n = 4.041	Unterschiedlich je nach Studie	<u>Surrogat-Parameter:</u> HIV-RNA Plasmakonzentration (Höhe, Nadir (Tiefstwert)) ¹⁸ <u>Klinische Ereignisse:</u> Krankheitsprogression (AIDS-definiertes Ereignis entsprechend der Definition der CDC) Tod

¹⁷ Zusatzinformation zur Studie: Weitere durchgeführte Analysen waren: The proportion of patients suppressing HIV RNA below assay quantification, time to maximal virologic Ansprechen, and loss of virologic Ansprechen in relation to pretreatment characteristics were also analyzed.

¹⁸ Alle Studien (bis auf wenige Ausnahmen) verwendeten den gleichen HIV RNA Assay („HIV RNA measurements were assayed using versions of the Amplicor Monitor Assay (Roche Molecular Systems, Inc.) at laboratories participating in the ACTG viral quality assurance proficiency testing program.“)

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

<p>Marschner 1997</p>	<p>Retrospektive Auswertung von Daten aus 7 randomisierten, doppelt-verblindeten Therapiestudien Darstellung des Zusammenhangs zwischen zeit-abhängigen Ereignissen mittels Kaplan-Meier Kurven Multivariate Analysen, proportionale Hazard Modelle</p>	<p>Analyse des Zusammenhangs zwischen dem klinischem Nutzen und einer behandlungsbedingte n Reduktion der HIV-RNA-Plasmakonzentration</p>	<p>Veränderung der Surrogatparameter nach 24 Wochen Therapie Beobachtungszeitraum: 54 Wochen (Median)</p>	<p>Teilnehmer aus klinischen HIV-Therapiestudien, n = 1.330</p>	<p>Unterschiedlich je nach Studie</p>	<p><u>Surrogat-Parameter:</u> HIV-RNA-Plasmakonzentration und CD4-Zellzahl (Baseline und Veränderung) <u>Klinische Ereignisse:</u> Krankheitsprogression (AIDS-definierendes Ereignis) Tod</p>
<p>Hill 1998</p>	<p>Systematische Suche nach randomisierten klinischen Studien Meta-Analyse (27 paarweise Behandlungsvergleiche mit 15 Studien) Univariate parametrische Regression</p>	<p>Untersuchung des Effekts einer antiretroviralen Behandlung auf das HIV-RNA-Level und die CD4-Zellzahl sowie deren prädikativer Wert für eine Reduktion der klinischen Progression (AIDS bzw. Tod.)</p>	<p>Veränderung der Surrogatparameter nach 24 Wochen Therapie</p>	<p>Teilnehmer aus klinischen HIV-Therapiestudien, n = 15.038</p>	<p>Unterschiedlich je nach Studie</p>	<p><u>Surrogat-Parameter:</u> HIV-RNA-Plasmakonzentration (Veränderung zwischen Studienbeginn und Woche 16) CD4-Zellzahl (Veränderung zwischen Studienbeginn und Woche 16) <u>Klinische Ereignisse:</u> Rate der Patienten mit Krankheitsprogression (AIDS-definierendes Ereignis entsprechend der Definition der CDC) Tod</p>

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.

TMC278-TiDP6-C209 (ECHO)

Jean-Michel Molina, Pedro Cahn, Beatriz Grinsztej et al 2011. Rilpivirine versus Efavirenz with Tenofovir and Emtricitabine in treatment-naive adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blind active-controlled trial. *Lancet* 2011;378:238-46.

Studienbericht der Studie „TMC278-TiDP6-C209“: A Phase III, randomized, double-blind trial of TMC278 25 mg q.d. versus efavirenz 600 mg q.d. in combination with a fixed background regimen consisting of tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naive HIV-1 infected subjects. Week 48 Analysis Report 2010

TMC278-TiDP6-C215 (THRIVE)

Calvin J Cohen, Jaime Andrade-Villanueva, Bonaventura Clotet, Jan Fourie et al. Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naive adults infected with HIV-1 (THRIVE): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2011;378:229-37.

Studienbericht der Studie „TMC278-TiDP6-C215“: A Phase III, randomized, double-blind trial of TMC278 25 mg q.d. versus efavirenz 600 mg q.d. in combination with a background regimen containing 2 nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral-naive HIV-1 infected subjects. Week 48 Analysis Report 2010

Weitere Publikationen zu ECHO und THRIVE

Cohen C, Moline JM, Chetchotisakd P, Lazzarin A, Rhame F, Stellbrink HJ, Taisheng L, Crauwels H, Rimsky L, Vanveggel S, Williams P, & Boven K 2011. Pooled Week 96 efficacy, resistance and safety results from the double-blind, randomised, Phase III trials comparing rilpivirine (RPV, TMC278) versus efavirenz (EFV) in treatment-naïve, HIV-1-infected adults. *6th International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Rome, Italy, 17-20 July 2011*

Nelson M, Gazzard B, Walmsley S, Ruane P, Jayaweera D, Vanveggel S, Williams P, Boven K, & Guyer B 2011. Pooled Week 48 Safety and Efficacy Results from ECHO and THRIVE Phase III Trials Comparing Rilpivirine vs. Efavirenz in Treatment-naïve HIV-1-infected Patients Receiving FTC/TDF. *17th Annual Conference of the British HIV Association 6-8 April 2011*

Cohen C, Molina JM, Cahn P, Clotet B, & Fourie J 2010. Pooled Week 48 Efficacy and Safety Results from ECHO and THRIVE, Two Double-Blind, Randomised, Phase III Trials Comparing TMC278 versus Efavirenz in Treatment-Naïve, HIV-1-Infected Patients. *XVIII International AIDS Conference July 18-23*,

Hodder S, Arasteh K, & et al. 2010. Effect of gender and race analyses on Week 48 efficacy and safety findings in treatment-naïve, HIV-1-infected patients enrolled in ECHO and THRIVE. *Presented at the 48th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America, Vancouver, Canada, October 21-24*

Mills A, Antinori A, Bonaventura C, & et al 2011. Neurologic and psychiatric safety profile of TMC278 compared with efavirenz in treatment-naïve, HIV-1-infected patients: pooled analysis from the randomized, double blind, Phase III ECHO and THRIVE trials at 48 weeks. *Presented at the 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, MA, USA, February 27 to March 2 2011*

Mills A, Vanveggel S, Boven K, & et al 2011. Significantly Lower Incidence of Lipid Abnormalities and Neuropsychiatric Adverse Events (AEs) with Rilpivirine (RPV) Compared to Efavirenz (EFV) in Treatment-naïve HIV-1-infected Adult Patients: Emtricitabine/Tenofovir DF (FTC/TDF) Subset from Pooled Analysis of the Phase III ECHO and THRIVE Trials at 48 Weeks. *13th International Workshop on Adverse Drug Reactions and Co-morbidities in HIV July 14-16*

Rimsky L, Vingerhoets J, Van Eygen V, & et al 2011. Genotypic and phenotypic characterization of HIV-1 isolates obtained from patients failing rilpivirine (RPV, TMC278) in the Phase III studies ECHO and THRIVE: 48 week analysis. *Presented at the 20th International Workshop on HIV & Hepatitis Virus Drug Resistance and Curative Strategies, Los Cabos, Mexico, June 7-11*

Weitere Studien (aufgeführt in Abschnitt 4.3.2.3)

Boyle, B.A., Jayaweera, D., Witt, M.D., Grimm, K., Maa, J.F., & Seekins, D.W. 2008. Randomization to once-daily stavudine extended release/lamivudine/efavirenz versus a more frequent regimen improves adherence while maintaining viral suppression. *HIV Clin Trials*, 9, (3) 164-176

Gallant, J.E., DeJesus, E., Arribas, J.R., Pozniak, A.L., Gazzard, B., Campo, R.E., Lu, B., McColl, D., Chuck, S., Enejosa, J., Toole, J.J., & Cheng, A.K. 2006. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *N.Engl.J Med*, 354, (3) 251-260

Gathe J, De Silva BA, Loufty M, & et al. 2011. Study M05-730 primary efficacy results at week 48: phase 3, randomized, open-label study of lopinavir/ ritonavir (LPV/r) tablets once-daily (QD) versus twice-daily (BID), coadministered with tenofovir DF (TDF) + emtricitabine (FTC) in antiretroviral- naive (ARV) HIV-1 infected subjects [abstract 775]. Program and abstracts of the the 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (Boston). Alexandria, VA: Foundation for Retrovirology and Human Health, 2008.

Molina, J.M., Podsavecki, T.J., Johnson, M.A., Wilkin, A., Domingo, P., Myers, R., Hairrell, J.M., Rode, R.A., King, M.S., & Hanna, G.J. 2007. A lopinavir/ritonavir-based once-daily regimen results in better compliance and is non-inferior to a twice-daily regimen through 96 weeks. *AIDS Res.Hum.Retroviruses*, 23, (12) 1505-1514

Rode RA, Marsh T, Naylor C, Cohen D, & Podsavecki TJ 2008. Adherence with lopinavir/ritonavir (LPV/r) tablet and soft-gel capsule (SGC)-based antiretroviral regimens and predictors of early treatment compliance [abstract P-170]. In: Program and abstracts of the 9th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection (Glasgow). Available at: <http://www.jiasociety.org/content/11/S1/P170>.

Ruane, P., Lang, J., DeJesus, E., Berger, D.S., Dretler, R., Rodriguez, A., Ward, D.J., Lim, M.L., Liao, Q., Reddy, S., Clair, M.S., Vila, T., & Shaefer, M.S. 2006. Pilot study of once-daily simplification therapy with abacavir/lamivudine/zidovudine and efavirenz for treatment of HIV-1 infection. *HIV Clin Trials*, 7, (5) 229-236

Portsmouth, S.D., Osorio, J., McCormick, K., Gazzard, B.G., & Moyle, G.J. 2005. Better maintained adherence on switching from twice-daily to once-daily therapy for HIV: a 24-week randomized trial of treatment simplification using stavudine prolonged-release capsules. *HIV Med*, 6, (3) 185-190

Bae, J.W., Guyer, W., Grimm, K., & Altice, F.L. 2011. Medication persistence in the treatment of HIV infection: a review of the literature and implications for future clinical care and research. *AIDS*, 25, (3) 279-290

Bangsberg, D.R., Perry, S., Charlebois, E.D., Clark, R.A., Roberston, M., Zolopa, A.R., & Moss, A. 2001. Non-adherence to highly active antiretroviral therapy predicts progression to AIDS. *AIDS*, 15, (9) 1181-1183 available from: PM:11416722

Hill, A.M., Demasi, R., & Dawson, D. 1998. Meta-analysis of antiretroviral effects on HIV-1 RNA, CD4 cell count and progression to AIDS or death. *Antivir.Ther*, 3, (3) 139-145 available

Juday, T., Grimm, K., Zoe-Powers, A., Willig, J., & Kim, E. 2011. A retrospective study of HIV antiretroviral treatment persistence in a commercially insured population in the United States. *AIDS Care*, 23, (9) 1154-1162

Katzenstein, D.A., Hammer, S.M., Hughes, M.D., Gundacker, H., Jackson, J.B., Fiscus, S., Rasheed, S., Elbeik, T., Reichman, R., Japour, A., Merigan, T.C., & Hirsch, M.S. 1996. The

relation of virologic and immunologic markers to clinical outcomes after nucleoside therapy in HIV-infected adults with 200 to 500 CD4 cells per cubic millimeter. AIDS Clinical Trials Group Study 175 Virology Study Team. N.Engl.J Med, 335, (15) 1091-1098

Llibre, J.M., Arribas, J.R., Domingo, P., Gatell, J.M., Lozano, F., Santos, J.R., Rivero, A., Moreno, S., & Clotet, B. 2011. Clinical implications of fixed-dose coformulations of antiretrovirals on the outcome of HIV-1 therapy. AIDS, 25, (14) 1683-1690

Mannheimer, S., Friedland, G., Matts, J., Child, C., & Chesney, M. 2002. The consistency of adherence to antiretroviral therapy predicts biologic outcomes for human immunodeficiency virus-infected persons in clinical trials. Clin Infect.Dis., 34, (8) 1115-1121

Marschner, I.C., Collier, A.C., Coombs, R.W., D'Aquila, R.T., DeGruttola, V., Fischl, M.A., Hammer, S.M., Hughes, M.D., Johnson, V.A., Katzenstein, D.A., Richman, D.D., Smeaton, L.M., Spector, S.A., & Saag, M.S. 1998. Use of changes in plasma levels of human immunodeficiency virus type 1 RNA to assess the clinical benefit of antiretroviral therapy. J Infect Dis, 177, (1) 40-47

Murray, J.S., Elashoff, M.R., Iacono-Connors, L.C., Cvetkovich, T.A., & Struble, K.A. 1999. The use of plasma HIV RNA as a study endpoint in efficacy trials of antiretroviral drugs. AIDS, 13, (7) 797-804

Parienti, J.J., Bangsberg, D.R., Verdon, R., & Gardner, E.M. 2009. Better adherence with once-daily antiretroviral regimens: a meta-analysis. Clin Infect.Dis., 48, (4) 484-488

Paterson, D.L., Swindells, S., Mohr, J., Brester, M., Vergis, E.N., Squier, C., Wagener, M.M., & Singh, N. 2000. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. Ann Intern Med, 133, (1) 21-30

Studien zur Validierung der Surrogatparameter

Katzenstein, D.A., Hammer, S.M., Hughes, M.D., Gundacker, H., Jackson, J.B., Fiscus, S., Rasheed, S., Elbeik, T., Reichman, R., Japour, A., Merigan, T.C., & Hirsch, M.S. 1996. The relation of virologic and immunologic markers to clinical outcomes after nucleoside therapy in HIV-infected adults with 200 to 500 CD4 cells per cubic millimeter. AIDS Clinical Trials Group Study 175 Virology Study Team. N.Engl.J Med, 335, (15) 1091-1098

Murray, J.S., Elashoff, M.R., Iacono-Connors, L.C., Cvetkovich, T.A., & Struble, K.A. 1999. The use of plasma HIV RNA as a study endpoint in efficacy trials of antiretroviral drugs. AIDS, 13, (7) 797-804

Marschner, I.C., Collier, A.C., Coombs, R.W., D'Aquila, R.T., DeGruttola, V., Fischl, M.A., Hammer, S.M., Hughes, M.D., Johnson, V.A., Katzenstein, D.A., Richman, D.D., Smeaton, L.M., Spector, S.A., & Saag, M.S. 1998. Use of changes in plasma levels of human

immunodeficiency virus type 1 RNA to assess the clinical benefit of antiretroviral therapy. *J Infect Dis*, 177, (1) 40-47

Hill, A.M., Demasi, R., & Dawson, D. 1998. Meta-analysis of antiretroviral effects on HIV-1 RNA, CD4 cell count and progression to AIDS or death. *Antivir. Ther*, 3, (3) 139-145

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. Bae, J.W., Guyer, W., Grimm, K., & Altice, F.L. 2011. Medication persistence in the treatment of HIV infection: a review of the literature and implications for future clinical care and research. *AIDS*, 25, (3) 279-290 available from: PM:21239892
2. Bangsberg, D.R., Perry, S., Charlebois, E.D., Clark, R.A., Roberston, M., Zolopa, A.R., & Moss, A. 2001. Non-adherence to highly active antiretroviral therapy predicts progression to AIDS. *AIDS*, 15, (9) 1181-1183 available from: PM:11416722
3. Boven K, Deckx H, Rimsky L, Hoogstoel A, Corbett C, Crauwels H, & Vanveggel S 2010a. A Phase III, randomized, double-blind trial of TMC278 25 mg q.d. versus efavirenz 600 mg q.d. in combination with a background regimen containing 2 nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral-naïve HIV-1 infected subjects. Tibotec
4. Boven K, Deckx H, Rimsky L, Hoogstoel A, Corbett C, Crauwels H, & Vanveggel S 2010b. A Phase III, randomized, double-blind trial of TMC278 25 mg q.d. versus efavirenz 600 mg q.d. in combination with a fixed background regimen consisting of tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naïve HIV-1 infected subjects. Tibotec
5. Boyle, B.A., Jayaweera, D., Witt, M.D., Grimm, K., Maa, J.F., & Seekins, D.W. 2008. Randomization to once-daily stavudine extended release/lamivudine/efavirenz versus a more frequent regimen improves adherence while maintaining viral suppression. *HIV Clin Trials*, 9, (3) 164-176 available from: PM:18547903
6. Bristol-Myers Squibb 2011. Sustiva® 600 mg Filmtabletten: Fachinformation. Rote Liste GmbH, <http://www.fachinfo.de>

7. Bucher, H.C. 2010. [Benefit and pitfalls in the use of data from surrogate endpoint trials for clinical decision making]. *Z.Evid.Fortbild.Qual.Gesundhwes.*, 104, (3) 230-237 available from: PM:20608252
8. Cohen C, Molina JM, Cahn P, Cloted B, & Fourie J 2010. Pooled Week 48 Efficacy and Safety Results from ECHO and THRIVE, Two Double-Blind, Randomised, Phase III Trials Comparing TMC278 versus Efavirenz in Treatment-Naïve, HIV-1-Infected Patients. XVIII International AIDS Conference July 18-23,
9. Cohen C, Moline JM, Chetchotisakd P, Lazzarin A, Rhamé F, Stellbrink HJ, Taisheng L, Crauwels H, Rimsky L, Vanveggel S, Williams P, & Boven K 2011. Pooled Week 96 efficacy, resistance and safety results from the double-blind, randomised, Phase III trials comparing rilpivirine (RPV, TMC278) versus efavirenz (EFV) in treatment-naïve, HIV-1-infected adults. 6th International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Rome, Italy, 17-20 July 2011
10. Cohen, C.J., Andrade-Villanueva, J., Clotet, B., Fourie, J., Johnson, M.A., Ruxrungtham, K., Wu, H., Zorrilla, C., Crauwels, H., Rimsky, L.T., Vanveggel, S., & Boven, K. 2011. Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naive adults infected with HIV-1 (THRIVE): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet*, 378, (9787) 229-237 available from: PM:21763935
11. DAIG & ÖAG 2009. Antiretrovirale Therapie der HIV-Infektion. Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG) und Österreichische AIDS-Gesellschaft (ÖAG) <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/055-001.html> (Zugriff am 15.8.2011), *Dtsch Med Wochenschr* 134, S4-S15
12. DAIG & ÖAG 2010. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur Therapie der HIV-1-Infektion. Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG) und Österreichische AIDS-Gesellschaft (ÖAG) http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/Leitlinien_28-05-2010_V_late.pdf
13. EMEA 2008. Guidelines on the Clinical Development of Medicinal Products for the Treatment of HIV Infection. CPMP/EWP/633/02 Rev.2-2008
14. EMEA 2011. Assessment Report Eviplera. Procedure No.EMEA/H/C/002312
15. European AIDS Clinical Society (EACS) 2011. EACS Guidelines Version 6. <http://www.europeanaidsclicalsociety.org/images/stories/EACS-Pdf/eacsguidelines-6.pdf>
16. FDA 2002. Guidance for Industry - Antiretroviral Drugs Using Plasma HIV RNA Measurements. Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER)

17. G-BA 2004. HIV-Resistenztestung. Unterausschuss „Ärztliche Behandlung“ des Gemeinsamen Bundesausschusses
18. Gallant, J.E., DeJesus, E., Arribas, J.R., Pozniak, A.L., Gazzard, B., Campo, R.E., Lu, B., McColl, D., Chuck, S., Enejosa, J., Toole, J.J., & Cheng, A.K. 2006. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *N.Engl.J Med*, 354, (3) 251-260 available from: PM:16421366
19. Gathe J, De Silva BA, Loufty M, & et al. 2011. Study M05-730 primary efficacy results at week 48: phase 3, randomized, open-label study of lopinavir/ ritonavir (LPV/r) tablets once-daily (QD) versus twice-daily (BID), coadministered with tenofovir DF (TDF) + emtricitabine (FTC) in antiretroviral- naive (ARV) HIV-1 infected subjects [abstract 775]. Program and abstracts of the the 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (Boston). Alexandria, VA: Foundation for Retrovirology and Human Health, 2008.
20. Gilead 2011a. Eviplera® 200 mg/25 mg/245 mg Filmtabletten: Fachinformation. Rote Liste GmbH
21. Gilead 2011b. Truvada® 200 mg/245 mg Filmtabletten: Fachinformation. Rote Liste GmbH, <http://www.fachinfo.de>
22. Higgins JP & Green S (editors) for the Cochrane Collaboration 2008. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. <http://www.cochrane-handbook.org/>
23. Hill, A.M., Demasi, R., & Dawson, D. 1998. Meta-analysis of antiretroviral effects on HIV-1 RNA, CD4 cell count and progression to AIDS or death. *Antivir.Ther*, 3, (3) 139-145 available from: PM:10682131
24. Hodder S, Arasteh K, & et al. 2010. Effect of gender and race analyses on Week 48 efficacy and safety findings in treatment-naïve, HIV-1-infected patients enrolled in ECHO and THRIVE. Presented at the 48th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America, Vancouver, Canada, October 21-24
25. IQWiG 2009. Bupropion, Mirtazapin und Reboxetin bei der Behandlung der Depression Abschlussbericht A05-20C. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen available from: http://www.iqwig.de/download/A05-20C_Abschlussbericht_Bupropion_Mirtazapin_und_Reboxetin_bei_Depressionen.pdf
26. Juday, T., Grimm, K., Zoe-Powers, A., Willig, J., & Kim, E. 2011. A retrospective study of HIV antiretroviral treatment persistence in a commercially insured population in the United States. *AIDS Care*, 23, (9) 1154-1162 available from: PM:21500025
27. Katzenstein, D.A., Hammer, S.M., Hughes, M.D., Gundacker, H., Jackson, J.B., Fiscus, S., Rasheed, S., Elbeik, T., Reichman, R., Japour, A., Merigan, T.C., & Hirsch, M.S. 1996. The relation of virologic and immunologic markers to clinical outcomes after

- nucleoside therapy in HIV-infected adults with 200 to 500 CD4 cells per cubic millimeter. AIDS Clinical Trials Group Study 175 Virology Study Team. N.Engl.J Med, 335, (15) 1091-1098 available from: PM:8813039
28. Llibre, J.M., Arribas, J.R., Domingo, P., Gatell, J.M., Lozano, F., Santos, J.R., Rivero, A., Moreno, S., & Clotet, B. 2011. Clinical implications of fixed-dose coformulations of antiretrovirals on the outcome of HIV-1 therapy. AIDS, 25, (14) 1683-1690 available from: PM:21673556
29. Mangiapane S & Velasco Garrido M 2009. Surrogatendpunkte als Parameter der Nutzenbewertung. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DMDI)
30. Mannheimer, S., Friedland, G., Matts, J., Child, C., & Chesney, M. 2002. The consistency of adherence to antiretroviral therapy predicts biologic outcomes for human immunodeficiency virus-infected persons in clinical trials. Clin Infect.Dis., 34, (8) 1115-1121 available from: PM:11915001
31. Marschner, I.C., Collier, A.C., Coombs, R.W., D'Aquila, R.T., DeGruttola, V., Fischl, M.A., Hammer, S.M., Hughes, M.D., Johnson, V.A., Katzenstein, D.A., Richman, D.D., Smeaton, L.M., Spector, S.A., & Saag, M.S. 1998. Use of changes in plasma levels of human immunodeficiency virus type 1 RNA to assess the clinical benefit of antiretroviral therapy. J Infect Dis, 177, (1) 40-47 available from: PM:9419168
32. Matthias K 2010. Bewertung und Bedeutung von Studienendpunkten. 3.Diskussionsforum zur Nutzenbewertung im Gesundheitswesen, Berlin 26.Januar 2010
33. Mills A, Antinori A, Bonaventura C, & et al 2011a. Neurologic and psychiatric safety profile of TMC278 compared with efavirenz in treatment-naïve, HIV-1-infected patients: pooled analysis from the randomized, double blind, Phase III ECHO and THRIVE trials at 48 weeks. Presented at the 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, MA, USA, February 27 to March 2 2011
34. Mills A, Vanveggel S, Boven K, & et al 2011b. Significantly Lower Incidence of Lipid Abnormalities and Neuropsychiatric Adverse Events (AEs) with Rilpivirine (RPV) Compared to Efavirenz (EFV) in Treatment-naïve HIV-1-infected Adult Patients: Emtricitabine/Tenofovir DF (FTC/TDF) Subset from Pooled Analysis of the Phase III ECHO and THRIVE Trials at 48 Weeks. 13th International Workshop on Adverse Drug Reactions and Co-morbidities in HIV July 14-16
35. Molina, J.M., Cahn, P., Grinsztejn, B., Lazzarin, A., Mills, A., Saag, M., Supparatpinyo, K., Walmsley, S., Crauwels, H., Rimsky, L.T., Vanveggel, S., & Boven, K. 2011. Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blind active-controlled trial. Lancet, 378, (9787) 238-246 available from: PM:21763936

36. Molina, J.M., Podsadeci, T.J., Johnson, M.A., Wilkin, A., Domingo, P., Myers, R., Hairrell, J.M., Rode, R.A., King, M.S., & Hanna, G.J. 2007. A lopinavir/ritonavir-based once-daily regimen results in better compliance and is non-inferior to a twice-daily regimen through 96 weeks. *AIDS Res.Hum.Retroviruses*, 23, (12) 1505-1514 available from: PM:18160008
37. Murray, J.S., Elashoff, M.R., Iacono-Connors, L.C., Cvetkovich, T.A., & Struble, K.A. 1999. The use of plasma HIV RNA as a study endpoint in efficacy trials of antiretroviral drugs. *AIDS*, 13, (7) 797-804 available from: PM:10357378
38. Nelson M, Behrens G, Cohen C, Vanveggel S, Boven K, Zhong L, Guyer B, & Chuck SK 2011a. Sustained Efficacy with Low and Similar Rates of Virologic Failures in Second Year Observed with Rilpivirine (RPV) versus Efavirenz (EFV) plus Emtricitabine/Tenofovir DF (FTC/TDF) in Treatment-Naïve, HIV-1 Infected Adults - Pooled 96-Week ECHO and THRIVE Analysis. 13th European AIDS Conference (EACS)
39. Nelson M, Gazzard B, Walmsley S, Ruane P, Jayaweera D, Vanveggel S, Williams P, Boven K, & Guyer B 2011b. Pooled Week 48 Safety and Efficacy Results from ECHO and THRIVE Phase III Trials Comparing Rilpivirine vs. Efavirenz in Treatment-naïve HIV-1-infected Patients Receiving FTC/TDF. 17th Annual Conference of the British HIV Association 6-8 April 2011
40. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents & DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents - A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC) 2011. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>, Zugriff am 15.8.2011,
41. Parienti, J.J., Bangsberg, D.R., Verdon, R., & Gardner, E.M. 2009. Better adherence with once-daily antiretroviral regimens: a meta-analysis. *Clin Infect.Dis.*, 48, (4) 484-488 available from: PM:19140758
42. Paterson, D.L., Swindells, S., Mohr, J., Brester, M., Vergis, E.N., Squier, C., Wagener, M.M., & Singh, N. 2000. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med*, 133, (1) 21-30 available from: PM:10877736
43. Portsmouth, S.D., Osorio, J., McCormick, K., Gazzard, B.G., & Moyle, G.J. 2005. Better maintained adherence on switching from twice-daily to once-daily therapy for HIV: a 24-week randomized trial of treatment simplification using stavudine prolonged-release capsules. *HIV Med*, 6, (3) 185-190 available from: PM:15876285
44. Rimsky L, Vingerhoets J, Van Eygen V, & et al 2011. Genotypic and phenotypic characterization of HIV-1 isolates obtained from patients failing rilpivirine (RPV,

TMC278) in the Phase III studies ECHO and THRIVE: 48 week analysis. Presented at the 20th International Workshop on HIV & Hepatitis Virus Drug Resistance and Curative Strategies, Los Cabos, Mexico, June 7-11

45. Rode RA, Marsh T, Naylor C, Cohen D, & Podsadecki TJ 2008. Adherence with lopinavir/ritonavir (LPV/r) tablet and soft-gel capsule (SGC)-based antiretroviral regimens and predictors of early treatment compliance [abstract P-170]. In: Program and abstracts of the 9th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection (Glasgow). Available at: <http://www.jiasociety.org/content/11/S1/P170>.
46. Ruane, P., Lang, J., DeJesus, E., Berger, D.S., Dretler, R., Rodriguez, A., Ward, D.J., Lim, M.L., Liao, Q., Reddy, S., Clair, M.S., Vila, T., & Shaefer, M.S. 2006. Pilot study of once-daily simplification therapy with abacavir/lamivudine/zidovudine and efavirenz for treatment of HIV-1 infection. *HIV Clin Trials*, 7, (5) 229-236 available from: PM:17162316
47. Thompson, M.A., Aberg, J.A., Cahn, P., Montaner, J.S., Rizzardini, G., Telenti, A., Gatell, J.M., Gunthard, H.F., Hammer, S.M., Hirsch, M.S., Jacobsen, D.M., Reiss, P., Richman, D.D., Volberding, P.A., Yeni, P., & Schooley, R.T. 2010. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2010 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA*, 304, (3) 321-333 available from: PM:20639566

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 ¹⁹] – 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

¹⁹ 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.

Datenbankname	EMBASE		
Suchoberfläche	Dialog DataStar		
Datum der Suche	21.09.2011		
Zeitsegment	1993 bis 2011 KW 38		
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong (2006) – Combination of terms with the best sensitivity (keeping specificity \geq 50 %) entsprechend der Syntax für Dialog DataStar		
Nr.	Datenbank	Suchbegriffe	Ergebnis
1	EMBASE 1947 to date	rilpivirine	268
2	EMBASE 1947 to date	edurant	3
3	EMBASE 1947 to date	1 OR 2	269
4	EMBASE 1947 to date	random.TI.	11201
5	EMBASE 1947 to date	random.AB.	146625
6	EMBASE 1947 to date	(clinical ADJ trial).TI.	23247
7	EMBASE 1947 to date	(clinical ADJ trial).AB.	54685
8	EMBASE 1947 to date	Treatment-Outcome#.DE.	750994
9	EMBASE 1947 to date	4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8	952057
10	EMBASE 1947 to date	9 AND HUMAN=YES	847434
11	EMBASE 1947 to date	3 AND 10	48

Datenbankname	MEDLINE		
Suchoberfläche	Dialog DataStar		
Datum der Suche	21.09.2011		
Zeitsegment	1949 bis 2011 KW 38		
Suchfilter	Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision) entsprechend der Syntax für Dialog DataStar		
No.	Database	Search term	Results
CP		[Clipboard]	0
1	MEDLINE - 1949 todate	rilpivirine	68
2	MEDLINE - 1949 todate	edurant	2
3	MEDLINE - 1949 todate	1 OR 2	69
4	MEDLINE - 1949 todate	PT=RANDOMIZED-CONTROLLED-TRIAL	310349
5	MEDLINE - 1949 todate	PT=CONTROLLED-CLINICAL-TRIAL	82731
6	MEDLINE - 1949 todate	randomized.TI.	75458
7	MEDLINE - 1949 todate	randomized.AB.	275015
8	MEDLINE - 1949 todate	drug-therapy.DE.	1497002
9	MEDLINE - 1949 todate	randomly.TI.	1252
10	MEDLINE - 1949 todate	randomly.AB.	169460
11	MEDLINE - 1949 todate	trial.TI.	99074
12	MEDLINE - 1949 todate	trial.AB.	237726
13	MEDLINE - 1949 todate	groups.TI.	36865
14	MEDLINE - 1949 todate	groups.AB.	1115990

15	MEDLINE - 1949 todate	4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14	2875673
16	MEDLINE - 1949 todate	15 AND HUMAN=YES	2248868
17	MEDLINE - 1949 todate	3 AND 16	40

Datenbankname	The Cochrane Library
Internetadresse	http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/cochrane_search_fs.html?newSearch = true
Benutzte Produkte der Cochrane Library	Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews) Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials) Health Technology Assessment Database (Technology Assessments)
Datum der Suche	21.09.2011
Suchstrategie	„Rilpivirine” [TITLE, ABSTRACT OR KEYWORDS] OR “Edurant” [TITLE, ABSTRACT OR KEYWORDS]
Treffer	2 [CLINICAL TRIALS] 0 [REVIEWS] 0 [TECHNOLOGY ASSESSMENTS]

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

Studienregister	Clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	30.08.2011
Suchstrategie	“Rilpivirine” [SEARCH TERM] AND “Interventional Studies” [STUDY TYPE] AND “Adult” OR “Senior” [AGE GROUP] AND “Phase II” OR “Phase III” OR “Phase IV” [PHASE]
Treffer	23

Studienregister	Clinicalstudyresults.org
Internetadresse	http://www.clinicalstudyresults.org/search/
Datum der Suche	30.08.2011
Suchstrategie	Die potentiellen Suchkriterien beinhalteten weder „Rilpivirine“ [GENERIC NAME] noch „Edurant“ [DRUG NAME]. Die

	Auswahloptionen dieser Datenbank ermöglichten nur die Kombination “HIV Infection” [STUDIED INDICATIONS OR DISEASE] “HIV-1 Infection” [STUDIED INDICATIONS OR DISEASE]
Treffer	3

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	30.08.2011
Suchstrategie	“Rilpivirine” [TITLE] AND “All” [RECRUITMENT STATUS]
Treffer	0

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.

Ausschlussgrund E3:

Rodger D. MacArthur; Clinical trial report: TMC278 (Ralpivirine) versus efavirenz as initial therapy in treatment-Naïve, HIV-1-infected patients. *Curr Infect Dis Rep* (2011);13:1-3.

Pozniak, Anton; Morales, Ramirez; Katabira, Elly; Steyn, Dewald; Lupo, Sergio; Santoscoy, Mario; Grinsztejn, Beatriz; Ruxrungtham, Kiat; Rinsky, Laurence; Vanveggel, Simon; Boven, Katia; Study Group. Efficacy and safety of TMC278 in antiretroviral-naïve HIV-1 patients: week 96 results of a phase IIb randomized trial. *AIDS* 2010, 24:55-65.

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 4-54 (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.						

Keine abgebrochenen Studien vorhanden.

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 4-55 (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						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
TMC278-TiDP6-C209 (ECHO)	ja	nein	Tibotec Pharmaceuticals	ja (Boven K et al 2010b)	ja http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00540449?term=rilpivirine&rank=18	ja (Molina et al 2011)
TMC278-TiDP6-C215 (THRIVE)	ja	nein	Tibotec Pharmaceuticals	ja (Boven K et al 2010a)	ja http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00543725?term=rilpivirine&rank=19	ja (Cohen et al 2011)
GS-US-264-0110	nein	ja	nein	nein	ja http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01309243?term=GS-US-264-0110&rank=1	nein
GS-99-903	ja	ja	nein	nein	ja http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00158821?term=GS-99-903&rank=1	nein
GS-US-264-0106	nein	ja	nein	nein	ja http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01252940?term=GS-US-264-	nein

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])
					0106&rank=1	
TMC278-C204	ja	nein	Tibotec Pharmaceuticals	nein	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00110305?term=TMC278-C204&rank=1	nein

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.

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 4-56 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-56 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-56 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TMC278-TiDP6-C209 (ECHO)

Item ^a	Charakteristikum	
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Beweis der Nicht-Unterlegenheit der Behandlung mit RPV im Vergleich zu EFV hinsichtlich des Anteils der virologischen Responders (Plasma Viruslast ≤ 50 HIV-1 RNA Kopies/ml) in Woche 48, auf Basis des TLOVR Algorithmus mit einer maximal erlaubten Differenz von 12 %. Weitere Untersuchungen der Studie betrafen die Sicherheit, Verträglichkeit, Langlebigkeit antiretroviraler Aktivität, immunologische Veränderungen (CD4-Zellzahl), HIV gänotypische und phenotypische Charakteristiken, pharmakodynamische Beziehungen von TMC278 hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit, sowie Patientenberichtete Outcomes.
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Phase III, randomisiert, doppel-blind, <i>double-dummy</i>, aktiv-kontrolliert, Zuteilungsverhältnis 1:1, Äquivalenzstudie, Stratifizierung nach Screening der Plasma Viruslast ($\leq 100,000$, $> 100,000$ to $\leq 500,000$, and $> 500,000$ Kopies/ml)</p> <p style="text-align: center;">ECHO and THRIVE – Phase 3 Studies Study Designs</p> <p style="text-align: center;">Randomized, double-blind, double-dummy, multicenter, 96-week study</p> <p> ECHO (TMC278-C209) 690 patients </p> <p> THRIVE (TMC278-C215) 678 patients </p> <p> ARV-naive HIV RNA $> 5,000$ c/mL No NNRTI RAMs[†] Sensitivity to the NRTIs[‡] </p> <p> RPV 25mg qd + EFV placebo qd + TDF/FTC qd (n=346) EFV 600mg qd + RPV placebo qd + TDF/FTC qd (n=344) RPV 25mg qd + EFV placebo qd + 2NRTIs* (n=340) EFV 600mg qd + RPV placebo qd + 2NRTIs* (n=338) </p> <p>* Investigator's choice: TDF/FTC (60%); ZDV/3TC (30%); ABC/3TC (10%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primary objective: to demonstrate non-inferiority (12% margin) vs. EFV in confirmed virologic response (viral load [VL] < 50 copies/mL, ITT-TLOVR) at Week 48 • RPV and RPV placebo taken with food; EFV and EFV placebo taken on an empty stomach, at bedtime <p><small>[†] From 39 NNRTI RAmS based on list of 44 (Tamburuzzi L et al. <i>Antivir Ther</i> 2009;14:103-9) [‡] Based on <i>Virology</i> HIV-1 test; [§] Based on <i>Amplisense</i> assay</small></p> <p style="text-align: right;"><small>Adapted from Cohen C, et al. HIV10 2010; Glasgow Oral #432</small></p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Dosisanpassung Amendment Nr. 1, März 2008, für TMC278 von 25 mg zu 75 mg
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: Antiretroviral Behandlungs-naïve HIV infizierte Patienten mit ≥ 5000 Kopies/ml HIV-1 RNA, anfällig auf die 2 N(t)RTI Basistherapie-Kombinationen, sowie ohne NNRTI Resistenzen assoziierte Mutationen (RAMs) im Screening Genotyp.

Item ^a	Charakteristikum	
		<p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorausgegangene Behandlung mit therapeutischer HIV Impfung oder antiretroviralen Medikamenten. • Dokumentierte NNRTI Resistenz • Zuvor dokumentierte HIV-2 Infektion • Einnahme einer nichterlaubten Parallelbehandlung im Zeitraum 4 Wochen vor dem Baseline Besuch • Jegliche Kondition (inklusive aber nicht ausschliesslich Alkohol- und Drogenkonsum) welcher in Augen des Studienleiters Sicherheit und Adhärenz kompromittieren könnte. • Lebenserwartung unter 6 Monaten • Jegliche laufende aktive AIDS definierende Krankheit, bzw. andere Krankheit welche die Studienergebnisse kompromittieren könnte • Tuberkulose • Verdacht auf akute (primäre) HIV-1 Infektion • Andere Risiko Faktoren für korrigierte Quart-Verlängerung • Erhalt anderer untersuchter Medikamente oder Impfungen 90 Monate im Vorfeld • Teilnahme an anderen Studien Studien bei denen Blutproben über 50 ml innerhalb von 6 Monaten entnommen werden. • Vorausgehende klinisch signifikante Allergien oder Überempfindlichkeit auf die Wirkstoffe der Studienregimes. • Schwangerschaft oder Stillen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Studienorganisation: JM Moline, Krankenhaus Seint Louis, Paris, Frankreich, 21 Länder, USA, Canada, Europe, Australia, Asia, Africa, and Latin America
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>RPV 25 mg (oder RPV Placebo) wurde zusammen mit einer Mahlzeit (vorzugsweise Frühstück) und EFV (oder EFV Placebo) wurde auf leeren Magen (vorzugsweise zur Schlafenszeit) vergeben.</p> <p>Alle Patienten erhielten als Basistherapie Therapie die N(t)RTIs TDF 300 mg und FTC 200 mg, verabreicht als Fixkombination mit dem Präparat Truvada.</p> <p>Die Studie wurde konzipiert für eine maximale Screening Periode von 6 Wochen, eine 96-wöchige Behandlungsphase und eine 96-wöchige Nachbehandlungsphase, gefolgt von einer 4-wöchigen Follow-up Phase.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur	Primärer Endpunkt war Anzahl der Patienten mit einer Plasma-Viruslast von ≤ 50 Kopies/ml in Woche 48 (unter Benutzung der TLOVR Zurechnung). Zur Qualifikation als virologischer

Item ^a	Charakteristikum																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
	<p>Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p>Responder, musste ein Patient zwei aufeinanderfolgende Werte ≤ 50 Kopies/ml aufweisen. Für Verlust von Ansprechern, wurden zwei aufeinanderfolgende Werte von ≥ 50 Kopies/ml verlangt. Nicht-Unterlegenheit von RPV vs EFV wurde gezeigt auf Basis eines definierten Grenzwertes zur Differenz zwischen den Gruppen, 12 % für den Primärendpunkt und 12 % für den Sekundärendpunkt.</p> <p>Weitere Messungen zur Wirksamkeit waren der Anteil von Respondern mit der Zeit. Erhebungen zur Viruslast erfolgen bei jedem Besuch</p> <p>Sekundäre Endpunkte waren ausserdem: die Auswertung und Vergleich der:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wirksamkeitsüberlegenheit falls eine Nicht-Unterlegenheit gezeigt wurde Antiretroviralen Aktivität von TMC278 Immunologischen Veränderung (gemessen an der CD4+ Zellzahl), Erhebungen erfolgten bei jedem Besuch Entwicklung von Genotyp und Phänotyp, Erhebungen bei jedem Besuch Pharmakokinetik (Wirksamkeit und Sicherheit), Erhebungen in Woche 4, 8, 12, 24, 48 Patientenbasierter Outcomes (gemessen am validierten SF-36v2), Erhebungen in Woche 2, 4, 8, 12, 24, 48 Adhärenz (gemessen am validierten und publizierten Instrument M-MASRI), Erhebungen in Woche 4,8,12,16,24,32,40,48 <p>Erhebungszeitpunkte:</p> <p>TMC278-TID96-C209 Tibotec Confidential Information 65</p> <p>Table 3: Flowchart, 96-Week Treatment Period</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Type of visit</th> <th rowspan="2">Screening Week -4 to -1</th> <th rowspan="2">Randomi- zation & Baseline</th> <th colspan="14">Treatment period **</th> <th rowspan="2">Week 96/ with pre- sent visit</th> <th rowspan="2">Week 100 (follow-up visit)</th> </tr> <tr> <th>Day 1</th> <th>Week 2</th> <th>Week 4</th> <th>Week 8</th> <th>Week 16</th> <th>Week 24</th> <th>Week 32 & 40</th> <th>Week 48</th> <th>Week 60</th> <th>Week 72</th> <th>Week 84</th> <th>Week 96</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Visit</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4</td> <td>5</td> <td>6</td> <td>7</td> <td>8</td> <td>9-10</td> <td>11</td> <td>12</td> <td>13</td> <td>14</td> <td>15</td> <td>16</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Informed consent, demographic data, medical and surgical history, concomitant disease</td> <td>X</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Inclusion/exclusion criteria</td> <td>X</td> <td>X</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Physical examination</td> <td>X</td> <td>X</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>X</td> <td></td> <td>X</td> <td></td> <td>X</td> <td></td> <td>X</td> <td></td> <td>X</td> <td></td> <td>X</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Pregnancy test[†]</td> <td>X</td> <td>X</td> <td></td> <td></td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Hepatitis A/B/C test[†]</td> <td>X</td> <td>X</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Hematology & biochemistry[†]</td> <td>X</td> <td>X[†]</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X[†]</td> <td>X</td> <td>X[†]</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Basal cortisol (and ACTH stimulation testing if applicable)[†]</td> <td></td> <td>X</td> <td></td> </tr> <tr> <td>ACTH stimulation testing and endocrine assessment[†]</td> <td></td> <td>X</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Urinalysis</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Sampling for pharmacokinetic^{†,§§}</td> <td></td> <td>X</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Plasma viral load[†]</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Immunology[†]</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Viral phenotype/genotype determination[†]</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>PBMC sample[†]</td> <td></td> <td>X</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Sampling for pharmacogenomic[†]</td> <td></td> <td>X</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Sampling for proteomic[†]</td> <td></td> <td>X</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Vital signs (pulse, blood pressure)[†]</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>ECG (central reading)[†]</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Anthropometric measurements and height[†]</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>SF-36^{†,¶¶}</td> <td></td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>M-MASRI[†]</td> <td></td> <td>X</td> </tr> </tbody> </table>	Type of visit	Screening Week -4 to -1	Randomi- zation & Baseline	Treatment period **														Week 96/ with pre- sent visit	Week 100 (follow-up visit)	Day 1	Week 2	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24	Week 32 & 40	Week 48	Week 60	Week 72	Week 84	Week 96	Visit	1	2	3	4	5	6	7	8	9-10	11	12	13	14	15	16			Informed consent, demographic data, medical and surgical history, concomitant disease	X																	Inclusion/exclusion criteria	X	X																Physical examination	X	X				X		X		X		X		X		X		Pregnancy test [†]	X	X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	Hepatitis A/B/C test [†]	X	X																Hematology & biochemistry [†]	X	X [†]	X	X	X	X	X	X [†]	X	X [†]	X	X	X	X	X	X	X	Basal cortisol (and ACTH stimulation testing if applicable) [†]		X		X		X		X		X		X		X		X		ACTH stimulation testing and endocrine assessment [†]		X		X		X		X		X		X		X		X		Urinalysis	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	Sampling for pharmacokinetic ^{†,§§}		X		X		X		X		X		X		X		X		Plasma viral load [†]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	Immunology [†]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	Viral phenotype/genotype determination [†]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	PBMC sample [†]		X		X		X		X		X		X		X		X		Sampling for pharmacogenomic [†]		X		X		X		X		X		X		X		X		Sampling for proteomic [†]		X		X		X		X		X		X		X		X		Vital signs (pulse, blood pressure) [†]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	ECG (central reading) [†]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	Anthropometric measurements and height [†]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	SF-36 ^{†,¶¶}		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	M-MASRI [†]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Type of visit	Screening Week -4 to -1	Randomi- zation & Baseline				Treatment period **																Week 96/ with pre- sent visit	Week 100 (follow-up visit)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
			Day 1	Week 2	Week 4	Week 8	Week 16	Week 24	Week 32 & 40	Week 48	Week 60	Week 72	Week 84	Week 96																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
Visit	1	2	3	4	5	6	7	8	9-10	11	12	13	14	15	16																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																														
Informed consent, demographic data, medical and surgical history, concomitant disease	X																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
Inclusion/exclusion criteria	X	X																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											
Physical examination	X	X				X		X		X		X		X		X																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Pregnancy test [†]	X	X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
Hepatitis A/B/C test [†]	X	X																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											
Hematology & biochemistry [†]	X	X [†]	X	X	X	X	X	X [†]	X	X [†]	X	X	X	X	X	X	X																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
Basal cortisol (and ACTH stimulation testing if applicable) [†]		X		X		X		X		X		X		X		X																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
ACTH stimulation testing and endocrine assessment [†]		X		X		X		X		X		X		X		X																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Urinalysis	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
Sampling for pharmacokinetic ^{†,§§}		X		X		X		X		X		X		X		X																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Plasma viral load [†]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
Immunology [†]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
Viral phenotype/genotype determination [†]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
PBMC sample [†]		X		X		X		X		X		X		X		X																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Sampling for pharmacogenomic [†]		X		X		X		X		X		X		X		X																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Sampling for proteomic [†]		X		X		X		X		X		X		X		X																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Vital signs (pulse, blood pressure) [†]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
ECG (central reading) [†]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
Anthropometric measurements and height [†]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
SF-36 ^{†,¶¶}		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
M-MASRI [†]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																												

Item ^a	Charakteristikum																																																																																																																																																														
		<p>Table 3: Flowchart, 96-Week Treatment Period, Continued</p> <table border="1" data-bbox="730 293 1378 459"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Type of visit</th> <th colspan="16">Treatment period **</th> </tr> <tr> <th>Week 4 Visit 1</th> <th>Week 4 Visit 2</th> <th>Day 1 Visit 3</th> <th>Week 4 Visit 4</th> <th>Week 4 Visit 5</th> <th>Week 4 Visit 6</th> <th>Week 4 Visit 7</th> <th>Week 4 Visit 8</th> <th>Week 4 Visit 9</th> <th>Week 4 Visit 10</th> <th>Week 4 Visit 11</th> <th>Week 4 Visit 12</th> <th>Week 4 Visit 13</th> <th>Week 4 Visit 14</th> <th>Week 4 Visit 15</th> <th>Week 4 Visit 16</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Disposition of study medication and background regimen</td> <td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td> </tr> <tr> <td>Drug accountability</td> <td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td> </tr> <tr> <td>Concomitant therapy[†]</td> <td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td> </tr> <tr> <td>Observe interview for AEs and HIV related events^{††}</td> <td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td> </tr> </tbody> </table> <p>Table 3: Flowchart, Continued</p> <p>[†] At Weeks 4, 8, and 24, two samples were taken. The first sample at Weeks 4 and 24 was to be a trough sample (taken immediately before intake of TMC278). The second sample at Weeks 4 and 24 was taken after intake of TMC278 and was to be separated in time (within a trial visit) as much as practically feasible. If the pre-dose sample at Week 4 or 24 could not be obtained due to practical reasons (e.g. while the subject took TMC278 with the lunch or the evening meal), two pharmacokinetic samples were obtained anytime after intake of TMC278 (both samples were to be separated in time (within a trial visit) as much as practically feasible). At Week 8, both samples were taken after intake of TMC278 and were to be separated in time (within a trial visit) as much as practically feasible. Sampling at Weeks 12, 48, 72, and 96, or at withdrawal could be done at any given time point after intake of TMC278.</p> <p>^{††} Samples from subjects in the control group were not analyzed. However, Tibotec Pharmaceuticals remained blinded from the origin of the samples, as well as from the outcome of the analyses, until disclosure for the Week 48 analysis. The bioanalytical laboratory was unblinded to the treatment groups in order to distinguish between samples from subjects randomized to the TMC278 treatment group and control group.</p> <p>^{†††} In a subset of subjects, a full 24-hour pharmacokinetic profile was determined, at any time between at least 4, and no later than 8 weeks, after the start of treatment (see the protocol of the pharmacokinetic substudy in Appendix 7.1.1).</p> <p>^{††††} Samples collected at screening were tested in real time for the determination of the virus^{†††††} TYPE HIV-1. These virus^{†††††} TYPE HIV-1 results were provided to the investigator as soon as they were available. Samples collected at baseline, at the first visit after confirmed loss of response, and at the final withdrawal visit were tested in batches, for the determination of the virus^{†††††} TYPE HIV-1 (as long as the viral load was sufficiently high to allow the virus^{†††††} TYPE HIV-1 to be performed). The virus^{†††††} TYPE HIV-1 results at baseline were not provided to the investigator but those of the other timepoints were. Phenotyping (Aminovirgen[®]) was done at baseline, and the final withdrawal visit. Samples were analyzed in batches (so long as the viral load was sufficiently high to allow the Aminovirgen[®] to be performed). Samples collected at other time intervals could be selected for determination of the virus^{†††††} TYPE HIV-1 and/or Aminovirgen[®] by the viral virologist based on plasma viral load. No Aminovirgen[®] results were provided to the investigator.</p> <p>^{††††††} A peripheral blood mononuclear cell (PBMC) sample was taken for storage and was only to be analyzed if deemed necessary by the trial virologist to characterize archived viral resistance.</p> <p>^{†††††††} DNA and blood cell RNA samples were stored for exploratory research purposes for those subjects who signed an optional ICF for DNA and RNA research on HIV disease, antiviral treatment, and potential side-effects.</p> <p>^{††††††††} Samples were stored for exploratory research of plasma proteins on HIV disease, antiviral treatment, and potential side-effects.</p> <p>^{†††††††††} Standing and upgins</p> <p>^{††††††††††} Additional ECGs were performed in case of start of certain concomitant medications.</p> <p>^{†††††††††††} Included weight and circumferences of waist, hip, breast, and neck. In addition, height was measured at the baseline visit only.</p> <p>^{††††††††††††} This questionnaire was only to be administered if a validated translation was available in the local language and was preferably to be administered prior to all other trial-related procedures planned during the visit.</p> <p>^{†††††††††††††} Responses on the completed SF-36v2^{†††††††††††††} were not to be used to determine reporting of (S)AE(s).</p> <p>^{††††††††††††††} The subject was to complete the M-MAASRI without trial site staff supervision, during the visit at the site. The M-MAASRI questionnaire was to be returned by the subject to the trial site staff in a sealed envelope before he left the site.</p> <p>^{†††††††††††††††} Adverse events, HIV-related events, the occurrence of AIDS defining illnesses, and the intake of concomitant medication(s) were monitored continuously from the signing of informed consent onwards until last trial related activity.</p> <p>TMC278-TID96-C209 68</p> <p>Table 4: Flowchart, Post-96-week Treatment Period</p> <table border="1" data-bbox="730 1182 1378 1429"> <thead> <tr> <th>Type of visit</th> <th>Treatment Period[†]</th> <th>Final post Week 96 withdrawal visit^{††}</th> <th>Post-treatment follow-up period^{†††}</th> </tr> <tr> <th>Time of Visit</th> <th>Every 6 months</th> <th></th> <th>4 weeks after Final post Week 96 withdrawal visit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pregnancy test[†]</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Physical examination[†]</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Urinalysis[†]</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>PBMC sample</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Hematology & biochemistry (10 hour fasting)</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Vital signs (pulse, blood pressure)</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>TMC278 pharmacokinetics^{††}</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Plasma viral load and samples for phenotype/genotype determination^{†††}</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Immunology</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Disposition of study medication and background regimen</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Concomitant therapy</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Observe interview for AEs and HIV-related events^{††††}</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>X</td> </tr> </tbody> </table> <p>[†] Informed consent must be given prior to starting the post-96-week treatment period. Unscheduled visits may be performed for safety/tolerability reasons.</p> <p>^{††} For subjects who discontinue the trial after Week 96, this will be the withdrawal visit; otherwise the final visit (approximately within 6 weeks after Week 96 database lock).</p> <p>^{†††} The 4-week follow-up visit will only be performed for subjects who had an ongoing AE or SAE at time of discontinuation.</p> <p>^{††††} Urine test for females of childbearing potential.</p> <p>^{†††††} A brief physical examination only (see Section 3.4.5.4).</p> <p>^{††††††} Sampling can be done at any given time point after intake of TMC278, if applicable. Bioanalysis of these samples will only be initiated on request of the protocol Pharmacokinetics.</p> <p>^{†††††††} Samples collected at final withdrawal visit will be tested in real time for the determination of the virus^{†††††††} TYPE HIV-1, as long as the viral load is sufficiently high to allow the virus^{†††††††} TYPE HIV-1 to be performed. Final withdrawal visit virus^{†††††††} TYPE HIV-1 results will be provided to the investigators. Phenotypic resistance testing using Aminovirgen[®] will be performed in batches for final withdrawal visits and any other visit as requested by the trial virologist as long as the viral load is sufficiently high to allow the Aminovirgen[®] to be performed. Reports will not be provided to the investigators.</p>	Type of visit	Treatment period **																Week 4 Visit 1	Week 4 Visit 2	Day 1 Visit 3	Week 4 Visit 4	Week 4 Visit 5	Week 4 Visit 6	Week 4 Visit 7	Week 4 Visit 8	Week 4 Visit 9	Week 4 Visit 10	Week 4 Visit 11	Week 4 Visit 12	Week 4 Visit 13	Week 4 Visit 14	Week 4 Visit 15	Week 4 Visit 16	Disposition of study medication and background regimen	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	Drug accountability	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	Concomitant therapy [†]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	Observe interview for AEs and HIV related events ^{††}	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	Type of visit	Treatment Period [†]	Final post Week 96 withdrawal visit ^{††}	Post-treatment follow-up period ^{†††}	Time of Visit	Every 6 months		4 weeks after Final post Week 96 withdrawal visit	Pregnancy test [†]	X	X	X	Physical examination [†]	X	X	X	Urinalysis [†]	X	X	X	PBMC sample	X	X	X	Hematology & biochemistry (10 hour fasting)	X	X	X	Vital signs (pulse, blood pressure)	X	X	X	TMC278 pharmacokinetics ^{††}	X	X	X	Plasma viral load and samples for phenotype/genotype determination ^{†††}	X	X	X	Immunology	X	X	X	Disposition of study medication and background regimen	X	X	X	Concomitant therapy	X	X	X	Observe interview for AEs and HIV-related events ^{††††}	X	X	X
Type of visit	Treatment period **																																																																																																																																																														
	Week 4 Visit 1	Week 4 Visit 2	Day 1 Visit 3	Week 4 Visit 4	Week 4 Visit 5	Week 4 Visit 6	Week 4 Visit 7	Week 4 Visit 8	Week 4 Visit 9	Week 4 Visit 10	Week 4 Visit 11	Week 4 Visit 12	Week 4 Visit 13	Week 4 Visit 14	Week 4 Visit 15	Week 4 Visit 16																																																																																																																																															
Disposition of study medication and background regimen	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X																																																																																																																																															
Drug accountability	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X																																																																																																																																															
Concomitant therapy [†]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X																																																																																																																																															
Observe interview for AEs and HIV related events ^{††}	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X																																																																																																																																															
Type of visit	Treatment Period [†]	Final post Week 96 withdrawal visit ^{††}	Post-treatment follow-up period ^{†††}																																																																																																																																																												
Time of Visit	Every 6 months		4 weeks after Final post Week 96 withdrawal visit																																																																																																																																																												
Pregnancy test [†]	X	X	X																																																																																																																																																												
Physical examination [†]	X	X	X																																																																																																																																																												
Urinalysis [†]	X	X	X																																																																																																																																																												
PBMC sample	X	X	X																																																																																																																																																												
Hematology & biochemistry (10 hour fasting)	X	X	X																																																																																																																																																												
Vital signs (pulse, blood pressure)	X	X	X																																																																																																																																																												
TMC278 pharmacokinetics ^{††}	X	X	X																																																																																																																																																												
Plasma viral load and samples for phenotype/genotype determination ^{†††}	X	X	X																																																																																																																																																												
Immunology	X	X	X																																																																																																																																																												
Disposition of study medication and background regimen	X	X	X																																																																																																																																																												
Concomitant therapy	X	X	X																																																																																																																																																												
Observe interview for AEs and HIV-related events ^{††††}	X	X	X																																																																																																																																																												
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung																																																																																																																																																														
7	Fallzahl																																																																																																																																																														
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Nach dem Wissensstand vorangegangener Studien zu EFV liegt die zu erwartende virologische Ansprechrate in der Kontrollgruppe zwischen 70-80%. Unter Annahme einer 75% Ansprechrate in Woche 48 für beide Behandlungsoptionen wurde eine Behandlungsgröße von 340 Patienten pro Behandlungsarm kalkuliert, um das Zielkriterium der Nicht-Unterlegenheit bei einer maximal erlaubten Differenz von 12 % (die FDA [2002] gibt für Zulassungsstudien einen</p>																																																																																																																																																													

Item ^a	Charakteristikum																					
		Schwellenwert von 10 % bis 12 % vor) und einer Power von 95% für den primären Endpunkt zu erreichen.																				
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch																					
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge																					
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Es wurden pre-definierte Randomisierungssequenzen eines Verfahrens zum Permutieren eines Blockes verwendet um eine Ausgeglichenheit der Behandlungsgruppen in den Strata der randomisierten Behandlungen zu gewährleisten.																				
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Der Anteil von Patienten eingeschrieben in jede Behandlungsgruppe war stratifiziert nach Screening Plasma-Viruslast.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Faktoren zur Stratifizierung, n (%)</th> <th colspan="2">ECHO[†]</th> </tr> <tr> <th>RPV</th> <th>EFV</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Plasma VL, n =</td> <td>n =</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Kopies/ml</td> <td>346</td> <td>344</td> </tr> <tr> <td>≤ 100,000</td> <td>70.5</td> <td>70.9</td> </tr> <tr> <td>> 100,000 und ≤ 500,000</td> <td>23.7</td> <td>23.3</td> </tr> <tr> <td>> 500,000</td> <td>5.8</td> <td>5.8</td> </tr> </tbody> </table>	Faktoren zur Stratifizierung, n (%)	ECHO [†]		RPV	EFV	Plasma VL, n =	n =		Kopies/ml	346	344	≤ 100,000	70.5	70.9	> 100,000 und ≤ 500,000	23.7	23.3	> 500,000	5.8	5.8
Faktoren zur Stratifizierung, n (%)	ECHO [†]																					
	RPV	EFV																				
Plasma VL, n =	n =																					
Kopies/ml	346	344																				
≤ 100,000	70.5	70.9																				
> 100,000 und ≤ 500,000	23.7	23.3																				
> 500,000	5.8	5.8																				
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	Randomisierung erfolgte durch ein Interactive Web Response System (IWRS). Ein Backup Interactive Voice Recognition System stand zur Verfügung, falls das IWRS nicht funktionierte.																				
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?	Der Studienleiter konsultierte das IWRS beim Baseline Besuch.																				
11	Verblindung	Entblindung für die Datenanalyse																				
11a	Waren a) die Probanden /Patienten und /oder b) diejenigen, die die Intervention /Behandlung durchführten, und /oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht	Nach Randomisierung an Tag 1 wussten weder die Patienten noch die Behandlungsdurchführer von der verabreichten Medikation. Zwecks Erhaltung der Verblindung wurden die Randomisierungs Codes vom IWRS Provider verwaltet. Codes konnten nicht vom Studienleiter gebrochen werden. Codes wurden nur gebrochen, wenn das Wissen der Medikation für das																				

Item ^a	Charakteristikum																																		
	verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Wohl des Patienten unabdingbar war.																																	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Placebo- und Verumtabletten waren identisch in Aussehen, Geschmack und Geruch.																																	
12	Statistische Methoden																																		
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	ITT und PP Population. Deskriptive Statistik, Häufigkeitstabellen, univariate und multivariate logistische Regression, Flogistic regression, exakter Test nach Fisher, Wilcoxon-Rangsummentest, Analyse der Kovarianz analysis (ANCOVA), Konfidenzintervalle kalkuliert mit der normalen binominalen Approximation, stratum-adjustierte Mantel-Haenszel Analyse, Kaplan-Meier Kurven, Cox-Proportionale Hazards Modelle. In Woche 48 wurde zusätzlich zum primären Wirksamkeits Parameter eine "Snapshot-Analyse" durchgeführt zum Endpunkt Ansprechen (Viruslast ≤ 50 Kopies/ml, TLOVR, beobachtet oder fehlend = Versagen).																																	
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen																																		
-	Resultate																																		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)																																		
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	<pre> graph TD S[Screened N=948] --> SR[Screened, not randomized N=254] S --> R1[Randomized to TMC278 N=346] S --> R2[Randomized to EFV N=348] R1 --> R1NT[Randomized, not treated N=0] R1 --> T1[Treated TMC278 25 mg q.d. N=346] R2 --> R2NT[Randomized, not treated N=4] R2 --> T2[Treated EFV 600 mg q.d. N=344] T1 --> D1[Discontinued N=50] T1 --> C1[Completed Week 48 N=296] T2 --> D2[Discontinued N=56] T2 --> C2[Completed Week 48 N=288] </pre>																																	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Number of Subjects Specification, n (%)</th> <th>TMC278 N = 346</th> <th>Control N = 344</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ongoing</td> <td>296 (85.5)</td> <td>288 (83.7)</td> </tr> <tr> <td>Discontinued</td> <td>50 (14.5)</td> <td>56 (16.3)</td> </tr> <tr> <td>Adverse event</td> <td>8 (2.3)</td> <td>28 (8.1)</td> </tr> <tr> <td>Subject reached a virologic endpoint^a</td> <td>23 (6.6)</td> <td>6 (1.7)</td> </tr> <tr> <td>Subject lost to follow-up</td> <td>5 (1.4)</td> <td>9 (2.6)</td> </tr> <tr> <td>Subject withdrew consent</td> <td>4 (1.2)</td> <td>7 (2.0)</td> </tr> <tr> <td>Subject non-compliant</td> <td>6 (1.7)</td> <td>2 (0.6)</td> </tr> <tr> <td>Sponsor's decision</td> <td>2 (0.6)</td> <td>1 (0.3)</td> </tr> <tr> <td>Subject ineligible to continue the trial</td> <td>1 (0.3)</td> <td>2 (0.6)</td> </tr> <tr> <td>Other</td> <td>1 (0.3)^b</td> <td>1 (0.3)^c</td> </tr> </tbody> </table>	Number of Subjects Specification, n (%)	TMC278 N = 346	Control N = 344	Ongoing	296 (85.5)	288 (83.7)	Discontinued	50 (14.5)	56 (16.3)	Adverse event	8 (2.3)	28 (8.1)	Subject reached a virologic endpoint ^a	23 (6.6)	6 (1.7)	Subject lost to follow-up	5 (1.4)	9 (2.6)	Subject withdrew consent	4 (1.2)	7 (2.0)	Subject non-compliant	6 (1.7)	2 (0.6)	Sponsor's decision	2 (0.6)	1 (0.3)	Subject ineligible to continue the trial	1 (0.3)	2 (0.6)	Other	1 (0.3) ^b	1 (0.3) ^c
Number of Subjects Specification, n (%)	TMC278 N = 346	Control N = 344																																	
Ongoing	296 (85.5)	288 (83.7)																																	
Discontinued	50 (14.5)	56 (16.3)																																	
Adverse event	8 (2.3)	28 (8.1)																																	
Subject reached a virologic endpoint ^a	23 (6.6)	6 (1.7)																																	
Subject lost to follow-up	5 (1.4)	9 (2.6)																																	
Subject withdrew consent	4 (1.2)	7 (2.0)																																	
Subject non-compliant	6 (1.7)	2 (0.6)																																	
Sponsor's decision	2 (0.6)	1 (0.3)																																	
Subject ineligible to continue the trial	1 (0.3)	2 (0.6)																																	
Other	1 (0.3) ^b	1 (0.3) ^c																																	
14	Aufnahme / Rekrutierung																																		
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der	Start: 21-Apr-2008. Cut-off in Woche 48: 01-Feb-2010																																	

Item^a	Charakteristikum	
	Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Screening Periode 6 Wochen, 96-Wochen Behandlungszeit, sowie 96 Wochen Post-Behandlung, gefolgt von einer 4-Wochen Follow-up Periode.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie läuft wie geplant.
a: nach CONSORT 2010.		

Tabelle 4-57 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TMC278-TiDP6-C215 (THRIVE)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Beweis der Nicht-Unterlegenheit der Behandlung mit RPV im Vergleich zu EFV hinsichtlich des Anteils der virologischen Responders (Plasma Viruslast ≤ 50 HIV-1 RNA Kopies/ml) in Woche 48, auf Basis des TLOVR Algorithmus mit einer maximal erlaubten Differenz von 12 %. Weitere Untersuchungen der Studie betrafen die Sicherheit, Verträglichkeit, Dauer antiretroviraler Aktivität, immunologische Veränderungen, HIV genotypische und phenotypische Charakteristiken, pharmakodynamische Beziehungen von TMC278 hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit, sowie Patientenberichtete Outcomes.
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Phase III, randomisiert, doppel-blind, aktiv-kontrolliert, Zuteilungsverhältnis 1:1, Äquivalenzstudie, Stratifizierung nach Screening der Plasma Viruslast ($\leq 100,000$, $> 100,000$ to $\leq 500,000$, and $> 500,000$ Kopies/ml), sowie Basistherapieregime (ABC/3TC, AZT/3TC, TDF/FTC)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Dosisanpassung Amendment Nr. 1, März 2008, für TMC278 von 25 mg zu 75 mg
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <p>Antiretroviral nicht vorbehandelte HIV infizierte Patienten mit ≥ 5000 Kopies/ml HIV-1 RNA, anfällig auf die 2 N(t)RTI Basistherapie-Kombinationen, sowie ohne NNRTI Resistenzen assoziierte Mutationen (RAMs) im Screening Genotyp.</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorausgegangene Behandlung mit therapeutischer HIV Impfung oder antiretroviralen Medikamenten. • Dokumentierte NNRTI Resistenz • Zuvor dokumentierte HIV-2 Infektion • Einnahme einer nichterlaubten Parallelbehandlung im Zeitraum 4 Wochen vor dem Baseline Besuch • Jegliche Kondition (inklusive aber nicht ausschliesslich Alkohol- und Drogenkonsum), welche in Augen des Studienleiters Sicherheit und Adhärenz kompromittieren könnte. • Lebenserwartung unter 6 Monaten • Jegliche bestehende aktive AIDS definierende Krankheit, bzw. andere Krankheit welche die Studienergebnisse kompromittieren könnte • Tuberkulose • Verdacht auf akute (primäre) HIV-1 Infektion

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Andere Risiko Faktoren für korrigierte Quart-Verlängerung • Erhalt anderer untersuchter Medikamente oder Impfungen 90 Monate im Vorfeld • Teilnahme an anderen Studien Studien bei denen Blutproben über 50 ml innerhalb von 6 Monaten entnommen werden. • Vorausgehende klinisch signifikante Allergien oder Überempfindlichkeit auf die Wirkstoffe der Studienregimes. • Schwangerschaft oder Stillen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Studienorganisation: JM Moline, Krankenhaus Seint Louis, Paris, Frankreich, 21 Länder, USA, Canada, Europe, Australia, Asia, Africa, and Latin America
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>RPV 25 mg (oder RPV Placebo) wurde zusammen mit einer Mahlzeit (vorzugsweise Frühstück) und EFV (oder EFV Placebo) wurde auf leeren Magen (vorzugsweise zur Schlafenszeit) vergeben.</p> <p>Die Basistherapie-Medikation wurde vom Studienleiter gewählt, entweder ABC (600 mg) + 3TC (300 mg), AZT (300 mg) + 3TC (150 mg), oder TDF (300 mg) + FTC (200 mg), STR verabreicht (Epzicom[®]/Kivexa[®], Combivir[®], oder Truvada, respektive) oder als Einzelkomponenten verabreicht, falls eine Kombination nicht kommerziell zur Verfügung stand. Die Basistherapie Medikation sollte vorzugsweise gleichzeitig mit RPV (oder RPV Placebo) eingenommen werden, ausser im Falle von AZT/3TC welches zweimal täglich eingenommen werden soll. Wechsel in der Basistherapie-Medikation wurden erlaubt im Falle von Unverträglichkeiten.</p> <p>Die Studie wurde konzipiert für eine maximale Screening Periode von 6 Wochen, eine 96-wöchige Behandlungsphase und eine 96-wöchige Nachbehandlungsphase, gefolgt von einer 4-wöchigen Follow-up Phase.</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>Primärer Endpunkt war Anzahl der Patienten mit einer Plasma-Viruslast von ≤ 50 Kopies/ml in Woche 48 (unter Benutzung der TLOVR Berechnung). Zur Qualifikation als virologischer Responder, musste ein Patient zwei aufeinanderfolgende Werte ≤ 50 Kopies/ml aufweisen. Für Verlust von Ansprechern, wurden zwei aufeinanderfolgende Werte von ≥ 50 Kopies/ml verlangt. Nicht-Unterlegenheit von RPV vs EFV wurde gezeigt auf Basis eines definierten Grenzwertes zur Differenz zwischen den Gruppen, 12 % für den Primärendpunkt und 12 % für den Sekundärendpunkt.</p> <p>Weitere Messungen zur Wirksamkeit waren der Anteil von Respondern mit der Zeit. und eine Sub-Analyse der Patienten welche die Basistherapie-Behandlung FTC/TDF erhielten (FTC/TDF Subset). Erhebungen zur Viruslast erfolgen bei</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																														
		<p>jedem Besuch</p> <p>Sekundäre Endpunkte waren ausserdem die Auswertung und Vergleich der:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wirksamkeitsüberlegenheit falls eine Nicht-Unterlegenheit gezeigt wurde Antiretroviralen Aktivität von TMC278 Immunologischen Veränderung (gemessen an der CD4+ Zellzahl), Erhebungen erfolgten bei jedem Besuch Entwicklung von Genotyp und Phänotyp, Erhebungen bei jedem Besuch Pharmakokinetik (Wirksamkeit und Sicherheit), Erhebungen in Woche 4, 8, 12, 24, 48 Patientenbasierter Outcomes (gemessen mit dem validierten SF-36v2), Erhebungen in Woche 2, 4, 8, 12, 24, 48 Adhärenz (gemessen mit dem validierten und publizierten Instrument M-MASRI), Erhebungen in Woche 4,8,12,16,24,32,40,48 <p>Erhebungszeitpunkte:</p> <p>Table 3: Flowchart, 96-Week Treatment Period</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Type of visit</th> <th rowspan="2">Screening¹ Baseline Random Visit 1</th> <th colspan="14">Treatment period²</th> <th rowspan="2">Week 96³ No. subjects with adverse events⁴</th> <th rowspan="2">Week 100 Patient reported outcomes⁵</th> </tr> <tr> <th>Week 4 Day 1</th> <th>Week 8</th> <th>Week 12</th> <th>Week 16</th> <th>Week 24 Day 40</th> <th>Week 48</th> <th>Week 72</th> <th>Week 84</th> <th>Week 96</th> <th>Week 100</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Visit</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4</td> <td>5</td> <td>6</td> <td>7</td> <td>8</td> <td>9-10</td> <td>11</td> <td>12</td> <td>13</td> <td>14</td> <td>15</td> <td>16</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Informed consent, demographic data, medical and surgical history, concomitant diseases</td> <td>X</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Inclusion/exclusion criteria</td> <td>X</td> <td>X</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Physical examination</td> <td>X</td> <td>X</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>X</td> <td></td> <td>X</td> <td></td> <td>X</td> <td></td> <td>X</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>HLA-B*57:01 testing⁶</td> <td>X</td> <td>X</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>X</td> <td></td> <td>X</td> <td></td> <td>X</td> <td></td> <td>X</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Pregnancy test⁷</td> <td>X</td> <td>X</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>X</td> <td></td> <td>X</td> <td></td> <td>X</td> <td></td> <td>X</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Hepatitis A, B, C test⁸</td> <td>X</td> <td>X</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>X</td> <td></td> <td>X</td> <td></td> <td>X</td> <td></td> <td>X</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Hematology & biochemistry⁹</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Basal cortisol (and ACTH stimulation testing if applicable)¹⁰</td> <td></td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>ACTH stimulation testing and endocrine measurements¹¹</td> <td></td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Urine test¹²</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Sampling for pharmacokinetics¹³</td> <td></td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Plasma viral load¹⁴</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Immunology¹⁵</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Viral phenotype/genotype determination¹⁶</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>PBMC sample¹⁷</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Sampling for seronegativity¹⁸</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Sampling for seronegativity¹⁹</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Vital signs (Pulse, BP)²⁰</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>ECG (central reading)²¹</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Anthropometric measurements and height²²</td> <td>X</td> </tr> </tbody> </table> <p>Table 3: Flowchart, 96-Week Treatment Period, Continued</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Type of visit</th> <th rowspan="2">Screening¹ Baseline Random Visit 1</th> <th colspan="14">Treatment period²</th> <th rowspan="2">Week 96³ No. subjects with adverse events⁴</th> <th rowspan="2">Week 100 Patient reported outcomes⁵</th> </tr> <tr> <th>Week 4 Day 1</th> <th>Week 8</th> <th>Week 12</th> <th>Week 16</th> <th>Week 24 Day 40</th> <th>Week 48</th> <th>Week 72</th> <th>Week 84</th> <th>Week 96</th> <th>Week 100</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Visit</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4</td> <td>5</td> <td>6</td> <td>7</td> <td>8</td> <td>9-10</td> <td>11</td> <td>12</td> <td>13</td> <td>14</td> <td>15</td> <td>16</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>SF-36v2⁵</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>M-MASRI⁶</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Disposition of study medication and background regimen</td> <td></td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Drug acceptability</td> <td></td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Concomitant therapy⁷</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Observation/Interview for AEs and HIV related events⁸</td> <td>X</td> </tr> </tbody> </table> <p>Footnotes: ¹ The baseline visit was to be scheduled within 4 weeks after the screening visit, but in case of unforeseen circumstances, this period could be extended to a maximum of 6 weeks. ² Unscheduled visits could be performed for safety / tolerability reasons and for determination of plasma viral load results. ³ For subjects who prematurely discontinued the trial before Week 96 this was the Withdrawal visit, otherwise Week 96 visit (see Flowchart post 96-week treatment period). ⁴ Post treatment follow-up visit was only performed for subjects who prematurely discontinued the trial before Week 96 or dropped the trial at Week 96 and who had no ongoing AE or SAE at the time. ⁵ HLA-B*57:01 testing was only required for those subjects where the investigator considered ABC/3TC as the background regimen and was not required for subjects with prior documented HLA-B*57:01 negative results. The testing involved a cheek swab or a blood sample. No eating or drinking was allowed for 30 minutes before the visit. In those subjects where HLA-B*57:01 was positive, ABC/3TC could not be administered, but instead, the investigator was to select either AZT/3TC or TDF/3TC as the background regimen. ⁶ Serum test at screening and repeat test at other visits, for females of childbearing potential. ⁷ A hepatitis A, B, and C test was performed at baseline and whenever clinically relevant, extra tests could be done at other visits. ⁸ This sample may be used for viral phenotype/genotype and other determinations (see trial protocol Section 3.4.1 in Appendix 1.1). ⁹ Subjects were to have blood overnight. ¹⁰ Basal cortisol was measured in the morning at the scheduled visit, between 7h30 and 8h30. If at any visit, as of the baseline visit, basal cortisol value was <240 nmol/L (9 µg/dL), a test was to be done at the subsequent visit or at least within the next 8 weeks. If 2 consecutive basal cortisol values were <240 nmol/L (9 µg/dL), an ACTH stimulation test was to be done at the next scheduled visit with measurements of cortisol, 17-OH progesterone and dehydroepiandrosterone before, 30 and 60 minutes after ACTH stimulation (see Section 3.4.1.6). However, the subjects who already presented with abnormal basal cortisol values at baseline or subsequently or prematurely at previous visits, the need for an ACTH stimulation test was to be discussed with the sponsor. In case of clinical signs or symptoms or laboratory abnormalities (other than cortisol) indicative of adrenal insufficiency, an ACTH stimulation test was to be done as soon as possible during an unscheduled visit.</p>	Type of visit	Screening ¹ Baseline Random Visit 1	Treatment period ²														Week 96 ³ No. subjects with adverse events ⁴	Week 100 Patient reported outcomes ⁵	Week 4 Day 1	Week 8	Week 12	Week 16	Week 24 Day 40	Week 48	Week 72	Week 84	Week 96	Week 100	Visit	1	2	3	4	5	6	7	8	9-10	11	12	13	14	15	16			Informed consent, demographic data, medical and surgical history, concomitant diseases	X																	Inclusion/exclusion criteria	X	X																Physical examination	X	X						X		X		X		X			HLA-B*57:01 testing ⁶	X	X						X		X		X		X			Pregnancy test ⁷	X	X						X		X		X		X			Hepatitis A, B, C test ⁸	X	X						X		X		X		X			Hematology & biochemistry ⁹	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	Basal cortisol (and ACTH stimulation testing if applicable) ¹⁰		X		X		X		X		X		X		X		X	ACTH stimulation testing and endocrine measurements ¹¹		X		X		X		X		X		X		X		X	Urine test ¹²	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	Sampling for pharmacokinetics ¹³		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	Plasma viral load ¹⁴	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	Immunology ¹⁵	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	Viral phenotype/genotype determination ¹⁶	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	PBMC sample ¹⁷	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	Sampling for seronegativity ¹⁸	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	Sampling for seronegativity ¹⁹	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	Vital signs (Pulse, BP) ²⁰	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	ECG (central reading) ²¹	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	Anthropometric measurements and height ²²	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	Type of visit	Screening ¹ Baseline Random Visit 1	Treatment period ²														Week 96 ³ No. subjects with adverse events ⁴	Week 100 Patient reported outcomes ⁵	Week 4 Day 1	Week 8	Week 12	Week 16	Week 24 Day 40	Week 48	Week 72	Week 84	Week 96	Week 100	Visit	1	2	3	4	5	6	7	8	9-10	11	12	13	14	15	16			SF-36v2 ⁵	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	M-MASRI ⁶				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	Disposition of study medication and background regimen		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	Drug acceptability		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	Concomitant therapy ⁷	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	Observation/Interview for AEs and HIV related events ⁸	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Type of visit	Screening ¹ Baseline Random Visit 1	Treatment period ²														Week 96 ³ No. subjects with adverse events ⁴	Week 100 Patient reported outcomes ⁵																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
		Week 4 Day 1	Week 8	Week 12	Week 16	Week 24 Day 40	Week 48	Week 72	Week 84	Week 96	Week 100																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
Visit	1	2	3	4	5	6	7	8	9-10	11	12	13	14	15	16																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
Informed consent, demographic data, medical and surgical history, concomitant diseases	X																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
Inclusion/exclusion criteria	X	X																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																														
Physical examination	X	X						X		X		X		X																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
HLA-B*57:01 testing ⁶	X	X						X		X		X		X																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Pregnancy test ⁷	X	X						X		X		X		X																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Hepatitis A, B, C test ⁸	X	X						X		X		X		X																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Hematology & biochemistry ⁹	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
Basal cortisol (and ACTH stimulation testing if applicable) ¹⁰		X		X		X		X		X		X		X		X																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
ACTH stimulation testing and endocrine measurements ¹¹		X		X		X		X		X		X		X		X																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
Urine test ¹²	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
Sampling for pharmacokinetics ¹³		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
Plasma viral load ¹⁴	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
Immunology ¹⁵	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
Viral phenotype/genotype determination ¹⁶	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
PBMC sample ¹⁷	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
Sampling for seronegativity ¹⁸	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
Sampling for seronegativity ¹⁹	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
Vital signs (Pulse, BP) ²⁰	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
ECG (central reading) ²¹	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
Anthropometric measurements and height ²²	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
Type of visit	Screening ¹ Baseline Random Visit 1	Treatment period ²														Week 96 ³ No. subjects with adverse events ⁴	Week 100 Patient reported outcomes ⁵																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
		Week 4 Day 1	Week 8	Week 12	Week 16	Week 24 Day 40	Week 48	Week 72	Week 84	Week 96	Week 100																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
Visit	1	2	3	4	5	6	7	8	9-10	11	12	13	14	15	16																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
SF-36v2 ⁵	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
M-MASRI ⁶				X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
Disposition of study medication and background regimen		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
Drug acceptability		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
Concomitant therapy ⁷	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
Observation/Interview for AEs and HIV related events ⁸	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																																																												
		<p style="text-align: center;">Tobacco Confidential Information</p> <p>Table 3: Flowchart, 96-Week Treatment Period, Continued</p> <p>1. ACTH stimulation test including measurements of cortisol, 17-OH progesterone, progesterone, dehydroepiandrosterone (DHEAS), androstenedione, testosterone, aldosterone and luteinizing hormone (LH) (total), 17-OH progesterone and aldosterone were measured before, 30 and 60 minutes after ACTH stimulation; all other endocrine parameters were only measured before ACTH stimulation (see Section 3.4.3.4). If the ACTH stimulation test was abnormal (i.e., all cortisol values prior to and after ACTH stimulation were < 500 nmol/L [18.1 µg/dL], a serum cortisol measurement of < 100 nmol/L [3.6 µg/dL] at 30 and 60 minutes after ACTH stimulation), was to be performed at the next scheduled visit. However, for subjects with an abnormal ACTH stimulation test at a time point after baseline and/or who already presented with abnormal basal and/or stimulated cortisol values at (s) (see table), the need for and timing of a serum test to be discussed with Tobaco Pharmaceuticals.</p> <p>2. In case of withdrawal due to pregnancy, an ACTH stimulation test needed to be performed, but basal measurements (cortisol, 17-OH progesterone, progesterone, DHEAS, androstenedione, testosterone, aldosterone and LH) did not need to be performed.</p> <p>3. At Weeks 4, 8, and 24, two samples were taken. The first sample at Weeks 4 and 24 was to be a trough sample (taken immediately before intake of TMC278). The second sample at Weeks 4 and 24 was to be taken after intake of TMC278 and should have been separated in time (within a trial visit) from the first sample as much as practically feasible. If the trough sample at Week 4 or 24 could not be obtained due to practical reasons (e.g., the subject took TMC278 with lunch on the evening prior), 2 pharmacokinetic samples were to be obtained anytime after intake of TMC278 separated in time (within a trial visit) as much as practically feasible. At Week 8, both samples were taken after intake of TMC278 and were separated in time (within a trial visit) as much as practically feasible. Sampling at Weeks 11, 48, 72, and 96, or withdrawal could be done at any given time point after intake of TMC278.</p> <p>4. Samples from subjects in the control group were not analyzed. However, Tobaco Pharmaceuticals remained blinded from the origin of the samples that had been analyzed, as well as from the outcome of the analyses, until database lock at the Week 96 analysis. The bioanalytical laboratory was unblinded to the treatment groups in order to distinguish between samples from subjects randomized to the TMC278 and control groups.</p> <p>5. In a subset of subjects, full 24-hour pharmacokinetic profiles were obtained between 4 and 8 weeks after the start of treatment (see the protocol of the pharmacokinetic study in Appendix 11.1).</p> <p>6. Samples collected at screening were tested in real time for the determination of the virus[†]TYPE HIV-1. These virus[†]TYPE HIV-1 results were provided to the investigator as soon as they were available. Samples collected at baseline, at the first visit after loss of response and at the Final Withdrawal visit were tested in baseline, for the determination of the virus[†]TYPE HIV-1 (as long as the viral load was sufficiently high to allow the virus[†]TYPE HIV-1 to be performed). The virus[†]TYPE HIV-1 results at baseline were not provided to the investigator and those of the other subsequent visits (Antivirogram[†]) were done at baseline, and the Final Withdrawal visit. Samples were analyzed in batches (as long as the viral load was sufficiently high to allow the Antivirogram[†] to be performed). Samples collected at other time intervals could be selected for determination of the virus[†]TYPE HIV-1 and/or Antivirogram[†] by the trial virologist based on plasma viral load. No Antivirogram[†] results were provided to the investigator.</p> <p>7. A peripheral blood mononuclear cell (PBMC) sample was taken for storage and was only analyzed if deemed necessary by the trial virologist to characterize antiretroviral resistance.</p> <p>8. DNA and blood cell RNA samples were stored for regulatory research purposes from those subjects who had signed an optional informed consent form for DNA and RNA research on HIV viral disease, antiviral treatment and potential side-effects.</p> <p>9. Samples were stored for exploratory research of plasma proteins on HIV viral disease, antiviral treatment and potential side-effects.</p> <p>10. Smoking and usage.</p> <p>11. Additional ECGs were performed in case of certain concomitant medications (see Section 3.3.6.1).</p> <p>12. Includes weight and circumference of hip, waist, and neck. In addition, height was measured only at the baseline visit.</p> <p>13. This questionnaire was only administered if a validated translation was available in the local language and was preferably to be administered prior to all other trial-related procedures planned during the visit.</p> <p>14. Responses on the completed SF-36v2[†] were not used to determine reporting of (SAE)s.</p> <p>15. The subject completed the M-MARS[†] without test site staff supervision, during the visit at the site. The M-MARS questionnaire was returned by the subject to the visit site staff in a sealed envelope before leaving the site.</p> <p>16. Adverse events, HIV-related events, the occurrence of AIDS defining illnesses and the intake of concomitant medication(s) were monitored continuously from the signing of informed consent up until last trial-related activity.</p> <p style="text-align: right;">(Continued)</p> <p style="text-align: center;">TMC278-TD06-C215 68 68</p> <p style="text-align: center;">Tobaco Confidential Information</p> <p>Table 4: Flowchart, Post-96-week Treatment Period</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th data-bbox="719 734 975 775">Type of visit</th> <th data-bbox="979 734 1198 775">Treatment Period^a</th> <th data-bbox="1203 734 1294 775">Final Post Week 96 Withdrawal Visit^b</th> <th data-bbox="1299 734 1390 775">Post-Treatment Follow-Up Period^c</th> </tr> <tr> <th data-bbox="719 781 975 822">Time of Visit</th> <th data-bbox="979 781 1198 822">Every 6 Months</th> <th data-bbox="1203 781 1294 822">4 Weeks After Final Post Week 96 Withdrawal Visit</th> <th data-bbox="1299 781 1390 822">4 Weeks After Final Post Week 96 Withdrawal Visit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="719 828 975 853">Visit</td> <td data-bbox="979 828 1198 853"></td> <td data-bbox="1203 828 1294 853"></td> <td data-bbox="1299 828 1390 853"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="719 860 975 884">Pregnancy test^d</td> <td data-bbox="979 860 1198 884" style="text-align: center;">X</td> <td data-bbox="1203 860 1294 884" style="text-align: center;">X</td> <td data-bbox="1299 860 1390 884" style="text-align: center;">X</td> </tr> <tr> <td data-bbox="719 891 975 916">Physical examinations^e</td> <td data-bbox="979 891 1198 916" style="text-align: center;">X</td> <td data-bbox="1203 891 1294 916" style="text-align: center;">X</td> <td data-bbox="1299 891 1390 916" style="text-align: center;">X</td> </tr> <tr> <td data-bbox="719 922 975 947">Urinalysis</td> <td data-bbox="979 922 1198 947" style="text-align: center;">X</td> <td data-bbox="1203 922 1294 947" style="text-align: center;">X</td> <td data-bbox="1299 922 1390 947" style="text-align: center;">X</td> </tr> <tr> <td data-bbox="719 954 975 978">PBMC Sample</td> <td data-bbox="979 954 1198 978" style="text-align: center;">X</td> <td data-bbox="1203 954 1294 978" style="text-align: center;">X</td> <td data-bbox="1299 954 1390 978" style="text-align: center;">X</td> </tr> <tr> <td data-bbox="719 985 975 1010">Hematology and biochemistry (10h fasting)</td> <td data-bbox="979 985 1198 1010" style="text-align: center;">X</td> <td data-bbox="1203 985 1294 1010" style="text-align: center;">X</td> <td data-bbox="1299 985 1390 1010" style="text-align: center;">X</td> </tr> <tr> <td data-bbox="719 1016 975 1041">Vital signs (pulse, blood pressure)</td> <td data-bbox="979 1016 1198 1041" style="text-align: center;">X</td> <td data-bbox="1203 1016 1294 1041" style="text-align: center;">X</td> <td data-bbox="1299 1016 1390 1041" style="text-align: center;">X</td> </tr> <tr> <td data-bbox="719 1048 975 1072">TMC278 pharmacokinetics^f</td> <td data-bbox="979 1048 1198 1072" style="text-align: center;">X</td> <td data-bbox="1203 1048 1294 1072" style="text-align: center;">X</td> <td data-bbox="1299 1048 1390 1072" style="text-align: center;">X</td> </tr> <tr> <td data-bbox="719 1079 975 1104">Plasma viral load and samples for phenotype/genotype determination</td> <td data-bbox="979 1079 1198 1104" style="text-align: center;">X</td> <td data-bbox="1203 1079 1294 1104" style="text-align: center;">X</td> <td data-bbox="1299 1079 1390 1104" style="text-align: center;">X</td> </tr> <tr> <td data-bbox="719 1111 975 1135">Immunology</td> <td data-bbox="979 1111 1198 1135" style="text-align: center;">X</td> <td data-bbox="1203 1111 1294 1135" style="text-align: center;">X</td> <td data-bbox="1299 1111 1390 1135" style="text-align: center;">X</td> </tr> <tr> <td data-bbox="719 1142 975 1167">Dispensation of study medication and background regimen</td> <td data-bbox="979 1142 1198 1167" style="text-align: center;">X</td> <td data-bbox="1203 1142 1294 1167" style="text-align: center;">X</td> <td data-bbox="1299 1142 1390 1167" style="text-align: center;">X</td> </tr> <tr> <td data-bbox="719 1173 975 1198">Concomitant Therapy</td> <td data-bbox="979 1173 1198 1198" style="text-align: center;">X</td> <td data-bbox="1203 1173 1294 1198" style="text-align: center;">X</td> <td data-bbox="1299 1173 1390 1198" style="text-align: center;">X</td> </tr> <tr> <td data-bbox="719 1205 975 1229">Observation/Interview for AEs and HIV related events</td> <td data-bbox="979 1205 1198 1229" style="text-align: center;">X</td> <td data-bbox="1203 1205 1294 1229" style="text-align: center;">X</td> <td data-bbox="1299 1205 1390 1229" style="text-align: center;">X</td> </tr> </tbody> </table> <p>^a Informed consent must be given prior to starting the post 96-week treatment period. Unscheduled visits may be performed for safety/ tolerability reasons.</p> <p>^b For subjects who discontinue the trial after Week 96, this will be the Withdrawal visit; otherwise Final visit (approximately within 6 weeks after Week 96 database lock).</p> <p>^c The 4 week follow-up visit will only be performed for subjects who have an ongoing AE or SAE at time of discontinuation.</p> <p>^d Urine test for females of childbearing potential.</p> <p>^e A brief physical examination only (refer to Section 3.4.5.5).</p> <p>^f Sampling can be done at any given time point after intake of TMC278, if applicable. Bioanalysis of these samples will only be initiated on request of the protocol Pharmacokinetic.</p> <p>^g Samples collected at Final Withdrawal Visit will be tested in real time for the determination of the virus[†]TYPE HIV-1, as long as the viral load is sufficiently high to allow the virus[†]TYPE HIV-1 to be performed. Final withdrawal visit virus[†]TYPE HIV-1 results will be provided to the investigator. Phenotypic resistance testing using Antivirogram[†] will be performed in batches. Final withdrawal visit and any other visit as requested by the trial virologist as long as the viral load is sufficiently high to allow the Antivirogram[†] to be performed. Reports will not be provided to the investigator.</p>	Type of visit	Treatment Period ^a	Final Post Week 96 Withdrawal Visit ^b	Post-Treatment Follow-Up Period ^c	Time of Visit	Every 6 Months	4 Weeks After Final Post Week 96 Withdrawal Visit	4 Weeks After Final Post Week 96 Withdrawal Visit	Visit				Pregnancy test ^d	X	X	X	Physical examinations ^e	X	X	X	Urinalysis	X	X	X	PBMC Sample	X	X	X	Hematology and biochemistry (10h fasting)	X	X	X	Vital signs (pulse, blood pressure)	X	X	X	TMC278 pharmacokinetics ^f	X	X	X	Plasma viral load and samples for phenotype/genotype determination	X	X	X	Immunology	X	X	X	Dispensation of study medication and background regimen	X	X	X	Concomitant Therapy	X	X	X	Observation/Interview for AEs and HIV related events	X	X	X
Type of visit	Treatment Period ^a	Final Post Week 96 Withdrawal Visit ^b	Post-Treatment Follow-Up Period ^c																																																											
Time of Visit	Every 6 Months	4 Weeks After Final Post Week 96 Withdrawal Visit	4 Weeks After Final Post Week 96 Withdrawal Visit																																																											
Visit																																																														
Pregnancy test ^d	X	X	X																																																											
Physical examinations ^e	X	X	X																																																											
Urinalysis	X	X	X																																																											
PBMC Sample	X	X	X																																																											
Hematology and biochemistry (10h fasting)	X	X	X																																																											
Vital signs (pulse, blood pressure)	X	X	X																																																											
TMC278 pharmacokinetics ^f	X	X	X																																																											
Plasma viral load and samples for phenotype/genotype determination	X	X	X																																																											
Immunology	X	X	X																																																											
Dispensation of study medication and background regimen	X	X	X																																																											
Concomitant Therapy	X	X	X																																																											
Observation/Interview for AEs and HIV related events	X	X	X																																																											
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung																																																													
7	Fallzahl																																																													
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Nach dem Wissensstand vorangegangener Studien zu EFV liegt die zu erwartende virologische Ansprechrate in der Kontrollgruppe zwischen 70-80%. Unter Annahme einer 75% Ansprechrate in Woche 48 für beide Behandlungsoptionen wurde eine Behandlungsgröße von 340 Patienten pro Behandlungsarm kalkuliert, um das Zielkriterium der Nicht-Unterlegenheit bei einer maximal erlaubten Differenz von 12 % und einer Power von 95% für den primären Endpunkt zu erreichen.																																																												
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch																																																													
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge																																																													
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Es wurden pre-definierte Randomisierungssequenzen eines Verfahrens zum Permutieren eines Blockes verwendet um eine Ausgeglichenheit der Behandlungsgruppen in den Strata der randomisierten Behandlungen zu gewährleisten.																																																												
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung war stratifiziert nach Plasma-Viruslast und Basistherapie-Medikation (ABC/3TC, AZT/3TC, oder TDF/FTC). Anteile der eingeschriebenen Patienten für jede Behandlungsgruppe war ausgeglichen in jedem Stratum für																																																												

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																																								
		<p>Screening Plasma-Viruslast und Basistherapie-Medikation.</p> <p>Stratifizierungs Faktoren, n (%)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th colspan="2">THRIVE</th> </tr> <tr> <th colspan="2"></th> <th>RPV</th> <th>EFV</th> </tr> <tr> <th colspan="2"></th> <th>n = 340</th> <th>n = 338</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≤ 100,000</td> <td></td> <td>68.5</td> <td>68.3</td> </tr> <tr> <td>> 100,000</td> <td>und</td> <td>25.6</td> <td>26.0</td> </tr> <tr> <td>≤ 500,000</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>> 500,000</td> <td></td> <td>5.9</td> <td>5.6</td> </tr> <tr> <td>TDF/FTC</td> <td></td> <td>59.4</td> <td>59.5</td> </tr> <tr> <td>AZT/3TC</td> <td></td> <td>30.0</td> <td>30.5</td> </tr> <tr> <td>ABC/3TC</td> <td></td> <td>10.6</td> <td>10.1</td> </tr> </tbody> </table>			THRIVE				RPV	EFV			n = 340	n = 338	≤ 100,000		68.5	68.3	> 100,000	und	25.6	26.0	≤ 500,000				> 500,000		5.9	5.6	TDF/FTC		59.4	59.5	AZT/3TC		30.0	30.5	ABC/3TC		10.6	10.1
		THRIVE																																								
		RPV	EFV																																							
		n = 340	n = 338																																							
≤ 100,000		68.5	68.3																																							
> 100,000	und	25.6	26.0																																							
≤ 500,000																																										
> 500,000		5.9	5.6																																							
TDF/FTC		59.4	59.5																																							
AZT/3TC		30.0	30.5																																							
ABC/3TC		10.6	10.1																																							
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	Randomisierung erfolgte durch ein Interactive Web Response System (IWRS). Ein Backup Interactive Voice Recognition System stand zur Verfügung falls das IWRS nicht funktionierte.																																								
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?	Der Studienleiter konsultierte das IWRS beim Baseline Besuch.																																								
11	Verblindung																																									
11a	Waren a) die Probanden /Patienten und /oder b) diejenigen, die die Intervention /Behandlung durchführten, und /oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Nach Randomisierung an Tag 1 wussten weder die Patienten noch die Behandlungsdurchführer von der verabreichten Medikation. Zwecks Erhaltung der Verblindung wurden die Randomisierungs Codes vom IWRS Provider verwaltet. Codes konnten nicht vom Studienleiter gebrochen werden. Codes wurden nur gebrochen, wenn das Wissen der Medikation für das Wohl des Patienten unabdingbar war.																																								
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Placebotabletten waren identisch in Aussehen, Geschmack und Geruch mit der Studienmedikation.																																								
12	Statistische Methoden																																									
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	ITT und PP Population. Deskriptive Statistik, Häufigkeitstabellen, univariate und multivariate logistische Regression, Flogistic regression, exakter Test nach Fisher, Wilcoxon-Rangsummentest, Analyse der Kovarianz analysis (ANCOVA), Konfidenzintervalle kalkuliert mit der normalen																																								

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		binominalen Approximation, stratum-adjustierte Mantel-Haenszel Analyse, Kaplan-Meier Kurven, Cox-Proportionale Hazards Modelle. In Woche 48 wurde zusätzlich zum primären Wirksamkeits Parameter eine “Snapshot-Analyse” durchgeführt zum Endpunkt Ansprechen (Viruslast ≤ 50 Kopies/ml, TLOVR, beobachtet oder fehlend = Versagen).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																																	
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen																																		
-	Resultate																																		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)																																		
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	<pre> graph TD A[Screened N=947] --> B[Screened, not randomized N=267] A --> C[Randomized to TMC278 N=340] A --> D[Randomized to EFV N=340] C --> E[Randomized, not treated N=0] C --> F[Treated TMC278 25 mg q.d. N=340] D --> G[Randomized, not treated N=2] D --> H[Treated EFV 600 mg q.d. N=338] F --> I[Discontinued N=44] F --> J[Completed Week 48 N=296] H --> K[Discontinued N=56] H --> L[Completed Week 48 N=282] </pre>																																	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Number of Subjects, n (%)</th> <th>TMC278 N = 340</th> <th>Control N = 338</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ongoing</td> <td>296 (87.1)</td> <td>282 (83.4)</td> </tr> <tr> <td>Discontinued (Reason)</td> <td>44 (12.9)</td> <td>56 (16.6)</td> </tr> <tr> <td>AE</td> <td>15 (4.4)</td> <td>25 (7.4)</td> </tr> <tr> <td>Subject reached a virologic endpoint*</td> <td>13 (3.8)</td> <td>8 (2.4)</td> </tr> <tr> <td>Subject lost to follow-up</td> <td>10 (2.9)</td> <td>6 (1.8)</td> </tr> <tr> <td>Subject withdrew consent</td> <td>2 (0.6)</td> <td>11 (3.3)</td> </tr> <tr> <td>Other</td> <td>1 (0.3)^b</td> <td>3 (0.9)^{b,c}</td> </tr> <tr> <td>Subject non-compliant</td> <td>2 (0.6)</td> <td>2 (0.6)</td> </tr> <tr> <td>Subject did not fulfil all inclusion/exclusion criteria</td> <td>0</td> <td>1 (0.3)</td> </tr> <tr> <td>Subject ineligible to continue the trial</td> <td>1 (0.3)</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>	Number of Subjects, n (%)	TMC278 N = 340	Control N = 338	Ongoing	296 (87.1)	282 (83.4)	Discontinued (Reason)	44 (12.9)	56 (16.6)	AE	15 (4.4)	25 (7.4)	Subject reached a virologic endpoint*	13 (3.8)	8 (2.4)	Subject lost to follow-up	10 (2.9)	6 (1.8)	Subject withdrew consent	2 (0.6)	11 (3.3)	Other	1 (0.3) ^b	3 (0.9) ^{b,c}	Subject non-compliant	2 (0.6)	2 (0.6)	Subject did not fulfil all inclusion/exclusion criteria	0	1 (0.3)	Subject ineligible to continue the trial	1 (0.3)	0
Number of Subjects, n (%)	TMC278 N = 340	Control N = 338																																	
Ongoing	296 (87.1)	282 (83.4)																																	
Discontinued (Reason)	44 (12.9)	56 (16.6)																																	
AE	15 (4.4)	25 (7.4)																																	
Subject reached a virologic endpoint*	13 (3.8)	8 (2.4)																																	
Subject lost to follow-up	10 (2.9)	6 (1.8)																																	
Subject withdrew consent	2 (0.6)	11 (3.3)																																	
Other	1 (0.3) ^b	3 (0.9) ^{b,c}																																	
Subject non-compliant	2 (0.6)	2 (0.6)																																	
Subject did not fulfil all inclusion/exclusion criteria	0	1 (0.3)																																	
Subject ineligible to continue the trial	1 (0.3)	0																																	
14	Aufnahme / Rekrutierung																																		
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Start: 21-Apr-2008. Cut-off in Woche 48: 01-Feb-2010 Screening Periode 6 Wochen, 96-Wochen Behandlungs-Zeit, sowie 96 Wochen Post-Behandlung, gefolgt von einer 4-Wochen Follow-up Periode.																																	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie läuft wie geplant.																																	
a: nach CONSORT 2010.																																			

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

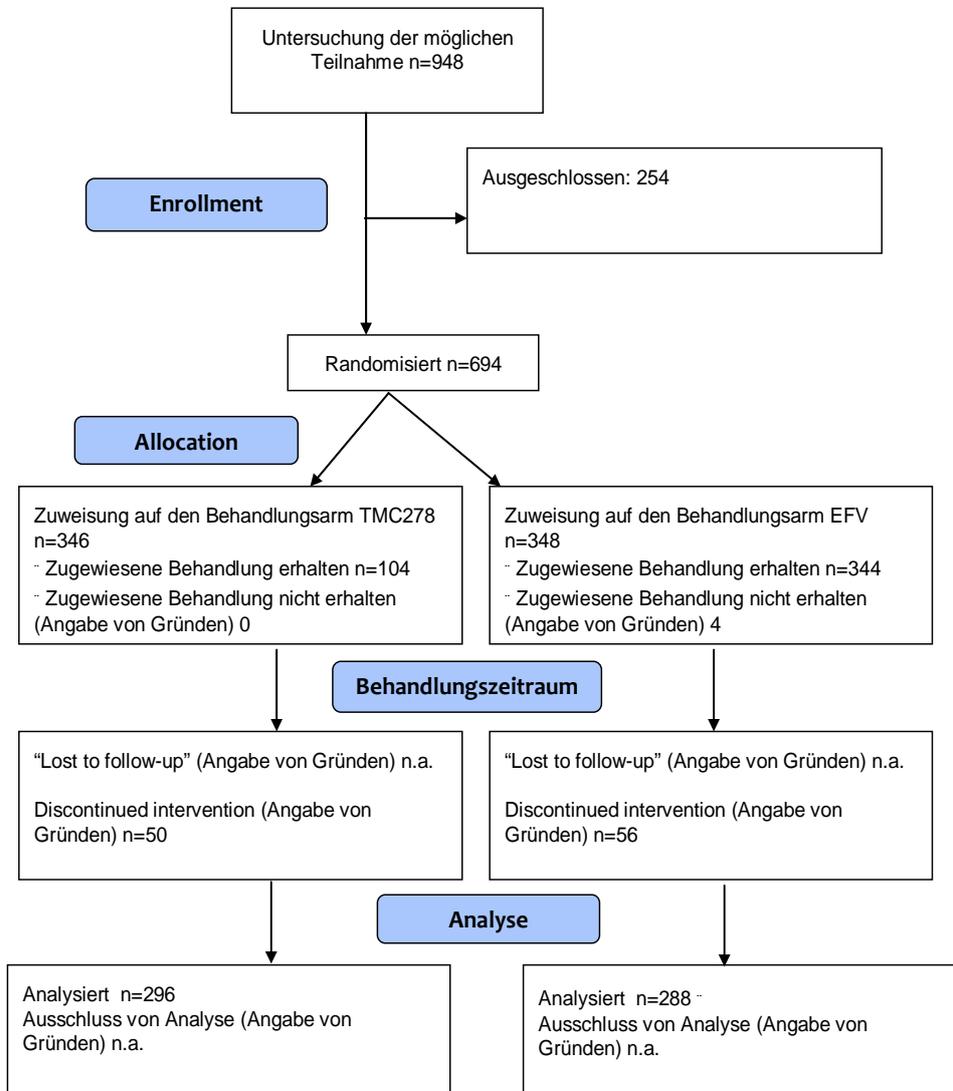


Abbildung 34: Flussdiagramm zum Patientenfluss, des Patientenflusses, TMC278-TiDP6-C209 (ECHO)

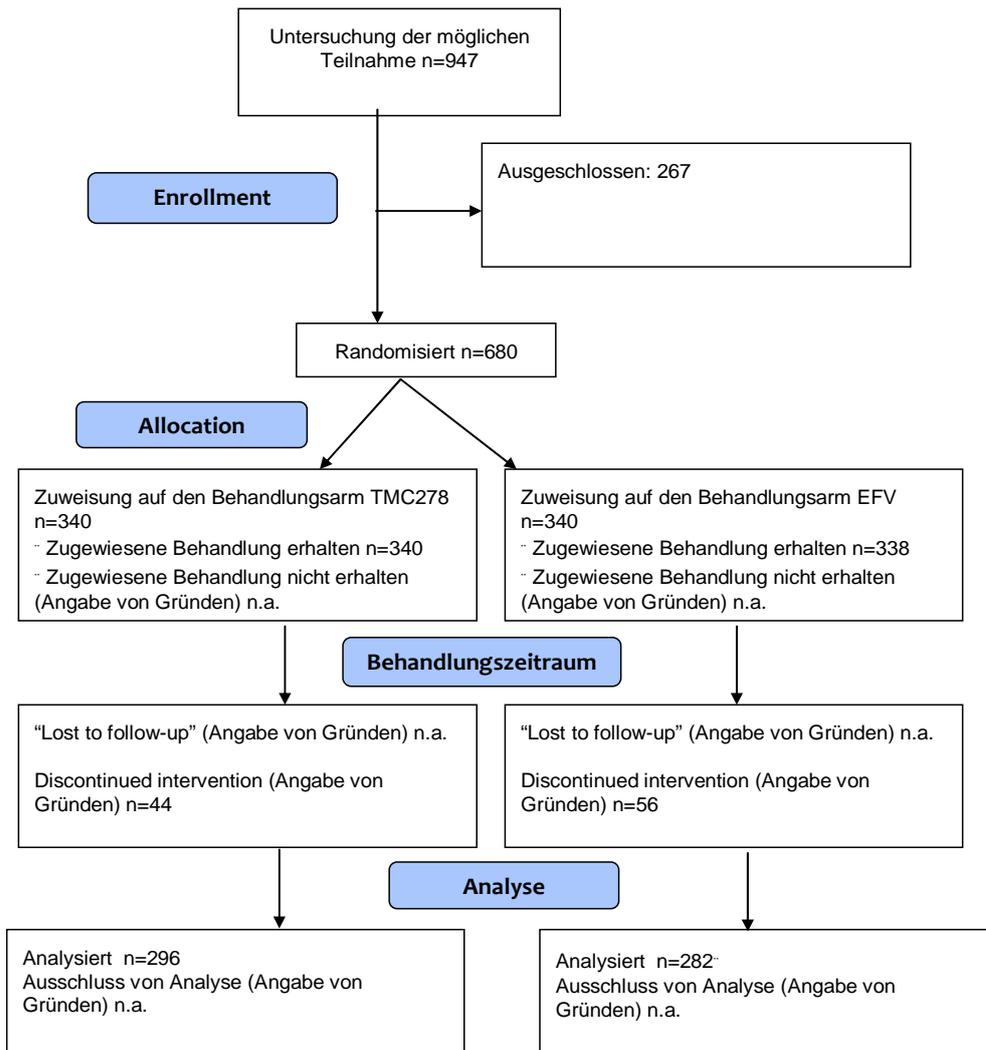


Abbildung 35: Flussdiagramm zum Patientenfluss, des Patientenflusses, TMC278-TiDP6-C215 (THRIVE)

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.

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: ECHO

Tabelle 4-58 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ECHO (TMC278-TiDP6-C209)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht der Studie „TMC278-TiDP6-C209“ Titel: A Phase III, randomized, double-blind trial of TMC278 25 mg q.d. versus efavirenz 600 mg q.d. in combination with a fixed background regimen consisting of tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naïve HIV-1 infected subjects. Week 48 Analysis Report 2010	CSR ECHO 2010 (W48)
Jean-Michel Molina, Pedro Cahn, Beatriz Grinsztej et al 2011. Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blind active-	Molina 2010

controlled trial. Lancet 2011 ; 378 : 238-46.	
Zusatzauswertung für die Zulassungspopulation (\leq 100.000 Kopien)	Zus.ausw.

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:

Randomisierung erfolgte durch ein Interactive Web Response System (IWRS). Ein Backup Interactive Voice Recognition System stand zur Verfügung, falls das IWRS nicht funktionierte.

Es wurden pre-definierte Randomisierungssequenzen eines Verfahrens zum Permutieren eines Blockes verwendet, um eine Ausgeglichenheit der Behandlungsgruppen in den Strata der randomisierten Behandlungen zu gewährleisten.

1.

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

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

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

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

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

- ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.
- unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.
- nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

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

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
 - Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
 - Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet
- unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.
- nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

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

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

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine 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:

Die Studie wurde doppelt-verblindet durchgeführt.

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:

Die Studie wurde doppelt-verblindet durchgeführt.

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:

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: Viruslast – virologisches Ansprechen

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 Studie war doppelt verblindet, so dass weder Patient noch Behandler die Zuteilung auf den Behandlungsarm kannten. Die Studien- sowie die Vergleichsmedikation waren identisch in Aussehen, Geruch und Geschmack.

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:

Endpunkt: Zeit bis zum virologischen Versagen

5. 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 Studie war doppelt verblindet, so dass weder Patient noch Behandler die Zuteilung auf den Behandlungsarm kannten. Die Studien- sowie die Vergleichsmedikation waren identisch in Aussehen, Geruch und Geschmack.

6. 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:

7. 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:

8. 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:

Endpunkt: Immunologisches Ansprechen – CD4-Zellzahl

9. 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 Studie war doppelt verblindet, so dass weder Patient noch Behandler die Zuteilung auf den Behandlungsarm kannten. Die Studien- sowie die Vergleichsmedikation waren identisch in Aussehen, Geruch und Geschmack.

10. 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 zugewiesene 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:

11. 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:

12. 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:

Endpunkt: Lebensqualität**13. 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 Studie war doppelt verblindet, so dass weder Patient noch Behandler die Zuteilung auf den Behandlungsarm kannten. Die Studien- sowie die Vergleichsmedikation waren identisch in Aussehen, Geruch und Geschmack.

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

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

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

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

15. 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:

16. 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:

In der Studie ECHO wurde die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt, die Verteilung auf die Gruppen sowie der Verlauf der Studie waren adäquat verblindet für Patienten und Behandler. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Die Studie weist daher grundsätzlich ein niedriges Verzerrungspotenzial auf.

Da die verwendeten Studiendaten für Patienten mit der zugelassenen Indikation als Subgruppe retrospektiv analysiert wurden, konnte das ITT-Prinzip nicht mehr eingehalten werden. In der Studie ECHO zählen nur 181 von 346 randomisierten Patienten in der Gruppe unter Rilpivirin und 163 von 348 randomisierten Patienten in der Vergleichsgruppe zur Zulassungspopulation. Für die Auswertung der Fragebögen zur Lebensqualität waren zudem nicht Daten von allen Patienten dieser Subgruppe verfügbar, da nicht alle Patienten den Fragebogen ausgefüllt hatten. Es resultiert ein hohes Verzerrungspotenzial.

Endpunkt: Sicherheit

17. 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 Studie war doppelt verblindet, so dass weder Patient noch Behandler die Zuteilung auf den Behandlungsarm kannten. Die Studien- sowie die Vergleichsmedikation waren identisch in Aussehen, Geruch und Geschmack.

18. 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 Gruppeneinteilung 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:

19. 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:

20. 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:

Tabelle 4-59 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie THRIVE (TMC278-TiDP6-C215)

Studie: THRIVE

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht der Studie „TMC278-TiDP6-C215“ Titel: A Phase III, randomized, double-blind trial of TMC278 25 mg q.d. versus efavirenz 600 mg q.d. in combination with a background regimen containing 2 nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral-naive HIV-1 infected subjects. Week 48 Analysis Report 2010	CSR THRIVE 2010 (W48)
Calvin J Cohen, Jaime Andrade-Villanueva, Bonaventura Clotet, Jan Fourie et al. Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naive adults infected with HIV-1 (THRIVE): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. Lancet 2011; 378: 229-37.	Cohen 2011
Zusatzauswertung der Zulassungspopulation mit zweckmäßiger Vergleichstherapie	Zus.Ausw.

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:

Es wurden pre-definierte Randomisierungssequenzen eines Verfahrens zum Permutieren eines Blockes verwendet um eine Ausgeglichenheit der Behandlungsgruppen in den Strata der randomisierten Behandlungen zu gewährleisten. Randomisierung war stratifiziert nach Plasma-Viruslast und NRTI-Basistherapie (ABC/3TC, AZT/3TC, oder TDF/FTC). Anteile der eingeschriebenen Patienten für jede Behandlungsgruppe waren ausgeglichen in jedem Stratum für Screening Plasma-Viruslast und Basistherapie-Medikation.

Randomisierung erfolgte durch ein Interactive Web Response System (IWRS). Ein Backup Interactive Voice Recognition System stand zur Verfügung falls das IWRS nicht funktionierte.

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(n) 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:

Die Studie wurde doppelt-verblindet durchgeführt. Nach Randomisierung an Tag 1 wussten weder die Patienten noch die Behandlungsdurchführer von der verabreichten Medikation. Zwecks Erhaltung der Verblindung wurden die Randomisierungs Codes vom IWRS Provider verwaltet. Codes konnten nicht vom Studienleiter gebrochen werden. Codes wurden nur gebrochen, wenn das Wissen der Medikation für das Wohl des Patienten unabdingbar war. Placebotabletten waren identisch in Aussehen, Geschmack und Geruch mit der Studienmedikation.

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:

Die Studie wurde doppelt-verblindet durchgeführt.

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:

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: _Viruslast – virologisches Ansprechen_**21. 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 Studie war doppelt verblindet, so dass weder Patient noch Behandler die Zuteilung auf den Behandlungsarm kannten. Die Studien- sowie die Vergleichsmedikation waren identisch in Aussehen, Geruch und Geschmack.

22. 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:

Die Studie TMC278-TiDP6-C215 (THRIVE) war eine Phase III, randomisierte, doppel-blinde, aktiv-kontrollierte Äquivalenzstudie mit zwei Behandlungsarmen im Zuteilungsverhältnis 1:1. Die Studie hat grundsätzlich ein niedriges Verzerrungspotenzial, da die geforderten Kriterien nach Minimierung eines Verzerrungsrisikos erfüllt sind.

In der Studie THRIVE bestand die Subgruppe der Patienten der Zulassungspopulation (Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien bei Therapiebeginn) aus 187 von insgesamt 340 randomisierten Patienten unter Rilpivirin und aus 167 von insgesamt 340 randomisierten Patienten. Stratifizierung zu Studienbeginn erfolgte für die Viruslast, daher wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene mit „niedrig“ bewertet. Die Patienten waren zwar für die Kopienzahl zu Studienbeginn bei der Randomisierung stratifiziert, nicht jedoch für die Art der Vergleichstherapie (die vom behandelnden Arzt aus drei möglichen Kombinationen ausgewählt wurde:

TDF/FTC, AZT/3TC and ABC/3TC, S. 104 + 105 im Studienbericht der Studie und Tabelle 4-7 in diesem Bericht). Die Subgruppe der Patienten der Zulassungspopulation (Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien bei Therapiebeginn) mit zweckmäßiger Vergleichstherapie bestand aus 107 von 340 randomisierten Patienten bzw. 187 Patienten mit einer Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien bei Therapiebeginn unter Rilpivirin und aus 93 von 340 randomisierten Patienten bzw. 167 Patienten mit einer Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien bei Therapiebeginn unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Obwohl es sich bei der Messung der Viruslast um einen objektiv erfassbaren Laborparameter handelt und die Erhebung verblindet erfolgte, resultiert für diesen Endpunkt durch die nicht vermeidbare Verletzung des ITT-Prinzips bei der erforderlichen post-hoc Analyse für diese Subgruppe in der Studien THRIVE ein hohes Verzerrungspotenzial.

23. 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:

24. 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:

Die Studie TMC278-TiDP6-C215 (THRIVE) war eine Phase III, randomisierte, doppel-blinde, aktiv-kontrollierte Äquivalenzstudie mit zwei Behandlungsrmen im Zuteilungsverhältnis 1:1. Die Studie hat grundsätzlich ein niedriges Verzerrungspotenzial, da die geforderten Kriterien nach Minimierung eines Verzerrungsrisikos erfüllt sind.

In der Studie THRIVE bestand die Subgruppe der Patienten der Zulassungspopulation (Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien bei Therapiebeginn) aus 187 von insgesamt 340 randomisierten Patienten unter Rilpivirin und aus 167 von insgesamt 340 randomisierten Patienten. Stratifizierung zu Studienbeginn erfolgte für Viruslast, daher wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene mit „niedrig“ bewertet. Die Patienten waren zwar für die Kopienzahl zu Studienbeginn bei der Randomisierung stratifiziert, nicht jedoch für die Art der Vergleichstherapie (die vom behandelnden Arzt aus drei möglichen Kombinationen ausgewählt wurde: TDF/FTC, AZT/3TC and ABC/3TC, S. 104 + 105 im Studienbericht der Studie und Tabelle 4-7 in diesem Bericht). Die Subgruppe der Patienten der Zulassungspopulation (Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien bei Therapiebeginn) mit zweckmäßiger Vergleichstherapie bestand aus 107 von 340 randomisierten Patienten bzw. 187 Patienten mit einer Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien bei Therapiebeginn unter Rilpivirin und aus 93 von 340 randomisierten Patienten bzw. 167 Patienten mit einer Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien bei Therapiebeginn unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Obwohl es sich bei der Messung der Viruslast um einen objektiv erfassbaren Laborparameter handelt und die Erhebung verblindet erfolgte, resultiert für diesen Endpunkt durch die nicht vermeidbare Verletzung des ITT-Prinzips bei der erforderlichen post-hoc Analyse für diese Subgruppe in der Studien THRIVE ein hohes Verzerrungspotenzial.

Endpunkt: Zeit bis zum virologischen Versagen**25. 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 Studie war doppelt verblindet, so dass weder Patient noch Behandler die Zuteilung auf den Behandlungsarm kannten. Die Studien- sowie die Vergleichsmedikation waren identisch in Aussehen, Geruch und Geschmack.

26. 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:

Die Studie TMC278-TiDP6-C215 (THRIVE) war eine Phase III, randomisierte, doppel-blinde, aktiv-kontrollierte Äquivalenzstudie mit zwei Behandlungsarmen im Zuteilungsverhältnis 1:1. Die Studie hat grundsätzlich ein niedriges Verzerrungspotenzial, da die geforderten Kriterien nach Minimierung eines Verzerrungsrisikos erfüllt sind.

In der Studie THRIVE bestand die Subgruppe der Patienten der Zulassungspopulation (Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien bei Therapiebeginn) aus 187 von insgesamt 340 randomisierten Patienten unter Rilpivirin und aus 167 von insgesamt 340 randomisierten Patienten. Stratifizierung zu Studienbeginn erfolgte für Viruslast, daher wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene mit „niedrig“ bewertet. Die Patienten waren zwar für die Kopienzahl zu Studienbeginn bei der Randomisierung stratifiziert, nicht jedoch für die Art der Vergleichstherapie (die vom behandelnden Arzt aus drei möglichen Kombinationen ausgewählt wurde: TDF/FTC, AZT/3TC and ABC/3TC, S. 104 + 105 im Studienbericht der Studie und Tabelle 4-7 in diesem Bericht). Die Subgruppe der Patienten der Zulassungspopulation (Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien bei Therapiebeginn) mit zweckmäßiger Vergleichstherapie bestand aus 107 von 340 randomisierten Patienten bzw. 187 Patienten mit einer Viruslast

≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien bei Therapiebeginn unter Rilpivirin und aus 93 von 340 randomisierten Patienten bzw. 167 Patienten mit einer Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien bei Therapiebeginn unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Obwohl es sich bei der Messung der Viruslast um einen objektiv erfassbaren Laborparameter handelt und die Erhebung verblindet erfolgte, resultiert für diesen Endpunkt durch die nicht vermeidbare Verletzung des ITT-Prinzips bei der erforderlichen post-hoc Analyse für diese Subgruppe in der Studien THRIVE ein hohes Verzerrungspotenzial..

27. 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:

28. 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:

Die Studie TMC278-TiDP6-C215 (THRIVE) war eine Phase III, randomisierte, doppel-blinde, aktiv-kontrollierte Äquivalenzstudie mit zwei Behandlungsrmen im Zuteilungsverhältnis 1:1. Die Studie hat grundsätzlich ein niedriges Verzerrungspotenzial, da die geforderten Kriterien nach Minimierung eines Verzerrungsrisikos erfüllt sind.

In der Studie THRIVE bestand die Subgruppe der Patienten der Zulassungspopulation (Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien bei Therapiebeginn) aus 187 von insgesamt 340 randomisierten Patienten unter Rilpivirin und aus 167 von insgesamt 340 randomisierten Patienten. Stratifizierung zu Studienbeginn erfolgte für Viruslast, daher wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene mit „niedrig“ bewertet. Die Patienten waren zwar für die Kopienzahl zu Studienbeginn bei der Randomisierung stratifiziert, nicht jedoch für die Art der Vergleichstherapie (die vom behandelnden Arzt aus drei möglichen Kombinationen ausgewählt wurde: TDF/FTC, AZT/3TC and ABC/3TC, S. 104 + 105 im Studienbericht der Studie und Tabelle 4-7 in diesem Bericht). Die Subgruppe der Patienten der Zulassungspopulation (Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien bei Therapiebeginn) mit zweckmäßiger Vergleichstherapie bestand aus 107 von 340 randomisierten Patienten bzw. 187 Patienten mit einer Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien bei Therapiebeginn unter Rilpivirin und aus 93 von 340 randomisierten Patienten bzw. 167 Patienten mit einer Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien bei Therapiebeginn unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Obwohl es sich bei der Messung der Viruslast um einen objektiv erfassbaren Laborparameter handelt und die Erhebung verblindet erfolgte, resultiert für diesen Endpunkt durch die nicht vermeidbare Verletzung des ITT-Prinzips bei der erforderlichen post-hoc Analyse für diese Subgruppe in der Studien THRIVE ein hohes Verzerrungspotenzial.

Endpunkt: Immunologisches Ansprechen – CD4-Zellzahl

29. 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 Studie war doppelt verblindet, so dass weder Patient noch Behandler die Zuteilung auf den Behandlungsarm kannten. Die Studien- sowie die Vergleichsmedikation waren identisch in Aussehen, Geruch und Geschmack.

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

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

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

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

Die Studie TMC278-TiDP6-C215 (THRIVE) war eine Phase III, randomisierte, doppel-blinde, aktiv-kontrollierte Äquivalenzstudie mit zwei Behandlungsarmen im Zuteilungsverhältnis 1:1. Die Studie hat grundsätzlich ein niedriges Verzerrungspotenzial, da die geforderten Kriterien nach Minimierung eines Verzerrungsrisikos erfüllt sind.

In der Studie THRIVE bestand die Subgruppe der Patienten der Zulassungspopulation (Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien bei Therapiebeginn) aus 187 von insgesamt 340 randomisierten Patienten unter Rilpivirin und aus 167 von insgesamt 340 randomisierten Patienten. Stratifizierung zu Studienbeginn erfolgte für Viruslast, daher wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene mit „niedrig“ bewertet. Die Patienten waren zwar für die Kopienzahl zu Studienbeginn bei der Randomisierung stratifiziert, nicht jedoch für die Art der Vergleichstherapie (die vom behandelnden Arzt aus drei möglichen Kombinationen ausgewählt wurde: TDF/FTC, AZT/3TC and ABC/3TC, S. 104 + 105 im Studienbericht der Studie und Tabelle 4-7 in diesem Bericht). Die Subgruppe der Patienten der Zulassungspopulation (Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien bei Therapiebeginn) mit zweckmäßiger Vergleichstherapie bestand aus 107 von 340 randomisierten Patienten bzw. 187 Patienten mit einer Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien bei Therapiebeginn unter Rilpivirin und aus 93 von 340 randomisierten Patienten bzw. 167 Patienten mit einer Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien bei Therapiebeginn unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Obwohl es sich bei der Messung der Viruslast um einen objektiv erfassbaren Laborparameter handelt und die Erhebung verblindet erfolgte, resultiert für diesen Endpunkt durch die nicht vermeidbare

Verletzung des ITT-Prinzips bei der erforderlichen post-hoc Analyse für diese Subgruppe in der Studien THRIVE ein hohes Verzerrungspotenzial.

31. 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:

32. 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:

Die Studie TMC278-TiDP6-C215 (THRIVE) war eine Phase III, randomisierte, doppel-blinde, aktiv-kontrollierte Äquivalenzstudie mit zwei Behandlungsarmen im Zuteilungsverhältnis 1:1. Die Studie hat grundsätzlich ein niedriges Verzerrungspotenzial, da die geforderten Kriterien nach Minimierung eines Verzerrungsrisikos erfüllt sind.

In der Studie THRIVE bestand die Subgruppe der Patienten der Zulassungspopulation (Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien bei Therapiebeginn) aus 187 von insgesamt 340 randomisierten Patienten unter Rilpivirin und aus 167 von insgesamt 340 randomisierten Patienten. Stratifizierung zu Studienbeginn erfolgte für Viruslast, daher wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene mit „niedrig“ bewertet. Die Patienten waren zwar für die Kopienzahl zu Studienbeginn bei der Randomisierung stratifiziert, nicht jedoch für die Art der Vergleichstherapie (die vom behandelnden Arzt aus drei möglichen Kombinationen ausgewählt wurde: TDF/FTC, AZT/3TC und ABC/3TC, S. 104 + 105 im Studienbericht der Studie und Tabelle 4-7 in diesem Bericht). Die Subgruppe der Patienten der Zulassungspopulation (Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien bei Therapiebeginn) mit zweckmäßiger Vergleichstherapie bestand aus 107 von 340 randomisierten Patienten bzw. 187 Patienten mit einer Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien bei Therapiebeginn unter Rilpivirin und aus 93 von 340 randomisierten Patienten bzw. 167 Patienten mit einer Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien bei Therapiebeginn unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Obwohl es sich bei der Messung der Viruslast um einen objektiv erfassbaren Laborparameter handelt und die Erhebung verblindet erfolgte, resultiert für diesen Endpunkt durch die nicht vermeidbare Verletzung des ITT-Prinzips bei der erforderlichen post-hoc Analyse für diese Subgruppe in der Studien THRIVE ein hohes Verzerrungspotenzial.

Endpunkt: Lebensqualität

33. 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 Studie war doppelt verblindet, so dass weder Patient noch Behandler die Zuteilung auf den Behandlungsarm kannten. Die Studien- sowie die Vergleichsmedikation waren identisch in Aussehen, Geruch und Geschmack.

34. 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 Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

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

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

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

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

Die Studie TMC278-TiDP6-C215 (THRIVE) war eine Phase III, randomisierte, doppel-blinde, aktiv-kontrollierte Äquivalenzstudie mit zwei Behandlungsarmen im Zuteilungsverhältnis 1:1. Die Studie hat grundsätzlich ein niedriges Verzerrungspotenzial, da die geforderten Kriterien nach Minimierung eines Verzerrungsrisikos erfüllt sind.

In der Studie THRIVE bestand die Subgruppe der Patienten der Zulassungspopulation (Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien bei Therapiebeginn) aus 187 von insgesamt 340 randomisierten Patienten unter Rilpivirin und aus 167 von insgesamt 340 randomisierten Patienten. Stratifizierung zu Studienbeginn erfolgte für Viruslast, daher wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene mit „niedrig“ bewertet. Die Patienten waren zwar für die Kopienzahl zu Studienbeginn bei der Randomisierung stratifiziert, nicht jedoch für die Art der Vergleichstherapie (die vom behandelnden Arzt aus drei möglichen Kombinationen ausgewählt wurde: TDF/FTC, AZT/3TC und ABC/3TC, S. 104 + 105 im Studienbericht der Studie und Tabelle 4-7 in diesem Bericht). Die Subgruppe der Patienten der Zulassungspopulation (Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien bei Therapiebeginn) mit zweckmäßiger Vergleichstherapie bestand aus 107 von 340 randomisierten Patienten bzw. 187 Patienten mit einer Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien bei Therapiebeginn unter Rilpivirin und aus 93 von 340 randomisierten Patienten bzw. 167 Patienten mit einer Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien bei Therapiebeginn unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Obwohl es sich bei der Messung der Viruslast um einen objektiv erfassbaren Laborparameter handelt und die Erhebung verblindet erfolgte, resultiert für diesen Endpunkt durch die nicht vermeidbare Verletzung des ITT-Prinzips bei der erforderlichen post-hoc Analyse für diese Subgruppe in der Studien THRIVE ein hohes Verzerrungspotenzial.

35. 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:

36. 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:

Die Studie TMC278-TiDP6-C215 (THRIVE) war eine Phase III, randomisierte, doppel-blinde, aktiv-kontrollierte Äquivalenzstudie mit zwei Behandlungsarmen im Zuteilungsverhältnis 1:1. Die Studie hat grundsätzlich ein niedriges Verzerrungspotenzial, da die geforderten Kriterien nach Minimierung eines Verzerrungsrisikos erfüllt sind.

In der Studie THRIVE bestand die Subgruppe der Patienten der Zulassungspopulation (Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien bei Therapiebeginn) aus 187 von insgesamt 340 randomisierten Patienten unter Rilpivirin und aus 167 von insgesamt 340 randomisierten Patienten. Stratifizierung zu Studienbeginn erfolgte für Viruslast, daher wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene mit „niedrig“ bewertet. Die Patienten waren zwar für die Kopienzahl zu Studienbeginn bei der Randomisierung stratifiziert, nicht jedoch für die Art der Vergleichstherapie (die vom behandelnden Arzt aus drei möglichen Kombinationen ausgewählt wurde: TDF/FTC, AZT/3TC und ABC/3TC, S. 104 + 105 im Studienbericht der Studie und Tabelle 4-7 in diesem Bericht). Die Subgruppe der Patienten der Zulassungspopulation (Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien bei Therapiebeginn) mit zweckmäßiger Vergleichstherapie bestand aus 107 von 340 randomisierten Patienten bzw. 187 Patienten mit einer Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien bei Therapiebeginn unter Rilpivirin und aus 93 von 340 randomisierten Patienten bzw. 167 Patienten mit einer Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien bei Therapiebeginn unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Obwohl es sich bei der Messung der Viruslast um einen objektiv erfassbaren Laborparameter handelt und die Erhebung verblindet erfolgte, resultiert für diesen Endpunkt durch die nicht vermeidbare Verletzung des ITT-Prinzips bei der erforderlichen post-hoc Analyse für diese Subgruppe in der Studien THRIVE ein hohes Verzerrungspotenzial.

Endpunkt: Sicherheit

37. 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 Studie war doppelt verblindet, so dass weder Patient noch Behandler die Zuteilung auf den Behandlungsarm kannten. Die Studien- sowie die Vergleichsmedikation waren identisch in Aussehen, Geruch und Geschmack.

38. 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:

Die Studie TMC278-TiDP6-C215 (THRIVE) war eine Phase III, randomisierte, doppel-blinde, aktiv-kontrollierte Äquivalenzstudie mit zwei Behandlungsarmen im Zuteilungsverhältnis 1:1. Die Studie hat grundsätzlich ein niedriges Verzerrungspotenzial, da die geforderten Kriterien nach Minimierung eines Verzerrungsrisikos erfüllt sind.

In der Studie THRIVE bestand die Subgruppe der Patienten der Zulassungspopulation (Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien bei Therapiebeginn) aus 187 von insgesamt 340 randomisierten Patienten unter Rilpivirin und aus 167 von insgesamt 340 randomisierten Patienten. Stratifizierung zu Studienbeginn erfolgte für Viruslast, daher wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene mit „niedrig“ bewertet. Die Patienten waren zwar für die Kopienzahl zu Studienbeginn bei der Randomisierung stratifiziert, nicht jedoch für die Art der Vergleichstherapie (die vom behandelnden Arzt aus drei möglichen Kombinationen ausgewählt wurde: TDF/FTC, AZT/3TC und ABC/3TC, S. 104 + 105 im Studienbericht der Studie und Tabelle 4-7 in diesem Bericht). Die Subgruppe der Patienten der Zulassungspopulation (Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien bei Therapiebeginn) mit zweckmäßiger Vergleichstherapie bestand aus 107 von 340 randomisierten Patienten bzw. 187 Patienten mit einer Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien bei Therapiebeginn unter Rilpivirin und aus 93 von 340 randomisierten Patienten bzw. 167 Patienten mit einer Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien bei Therapiebeginn unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Obwohl es sich bei der Messung der Viruslast um einen objektiv erfassbaren Laborparameter handelt und die Erhebung verblindet erfolgte, resultiert für diesen Endpunkt durch die nicht vermeidbare Verletzung des ITT-Prinzips bei der erforderlichen post-hoc Analyse für diese Subgruppe in der Studien THRIVE ein hohes Verzerrungspotenzial.

39. 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:

40. 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:

Die Studie TMC278-TiDP6-C215 (THRIVE) war eine Phase III, randomisierte, doppel-blinde, aktiv-kontrollierte Äquivalenzstudie mit zwei Behandlungsrmen im Zuteilungsverhältnis 1:1. Die Studie hat grundsätzlich ein niedriges Verzerrungspotenzial, da die geforderten Kriterien nach Minimierung eines Verzerrungsrisikos erfüllt sind.

In der Studie THRIVE bestand die Subgruppe der Patienten der

Zulassungspopulation (Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien bei Therapiebeginn) aus 187 von insgesamt 340 randomisierten Patienten unter Rilpivirin und aus 167 von insgesamt 340 randomisierten Patienten. Stratifizierung zu Studienbeginn erfolgte für Viruslast, daher wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene mit „niedrig“ bewertet. Die Patienten waren zwar für die Kopienzahl zu Studienbeginn bei der Randomisierung stratifiziert, nicht jedoch für die Art der Vergleichstherapie (die vom behandelnden Arzt aus drei möglichen Kombinationen ausgewählt wurde: TDF/FTC, AZT/3TC und ABC/3TC, S. 104 + 105 im Studienbericht der Studie und Tabelle 4-7 in diesem Bericht). Die Subgruppe der Patienten der Zulassungspopulation (Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien bei Therapiebeginn) mit zweckmäßiger Vergleichstherapie bestand aus 107 von 340 randomisierten Patienten bzw. 187 Patienten mit einer Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien bei Therapiebeginn unter Rilpivirin und aus 93 von 340 randomisierten Patienten bzw. 167 Patienten mit einer Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien bei Therapiebeginn unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Obwohl es sich bei der Messung der Viruslast um einen objektiv erfassbaren Laborparameter handelt und die Erhebung verblindet erfolgte, resultiert für diesen Endpunkt durch die nicht vermeidbare Verletzung des ITT-Prinzips bei der erforderlichen post-hoc Analyse für diese Subgruppe in der Studien THRIVE ein hohes Verzerrungspotenzial.
