

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

Rilpivirin (EDURANT[®])

Janssen-Cilag GmbH

Modul 4 A

*Infektion mit HIV-1 bei antiretroviral nicht
vorbehandelten Patienten*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	11
Abkürzungsverzeichnis	18
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	20
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	21
4.2 Methodik.....	27
4.2.1 Fragestellung.....	27
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	28
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	31
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	31
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	31
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	32
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	33
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	34
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	36
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	36
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	36
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	40
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	42
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	42
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	44
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	45
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	46
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	46
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	46
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	48
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	49
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	50
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	51
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	51
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	64
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	66
4.3.1.3.1 Endpunkte– RCT.....	68
4.3.1.3.1.1 Virologisches Ansprechen– RCT.....	69
4.3.1.3.1.2 Virologisches Versagen (Wirksamkeit) – RCT.....	74
4.3.1.3.1.3 Virologisches Versagen (Resistenzen) – RCT.....	79
4.3.1.3.1.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2) – RCT.....	92

4.3.1.3.1.5	Unerwünschte Ereignisse– RCT.....	100
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	126
4.3.1.3.2.1	Virologisches Ansprechen.....	132
4.3.1.3.2.2	Virologisches Versagen (Wirksamkeit).....	138
4.3.1.3.2.3	Virologisches Versagen (Resistenzen).....	141
4.3.1.3.2.4	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2).....	157
4.3.1.3.2.5	Unerwünschte Ereignisse.....	163
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	188
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	196
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	196
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche.....	196
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	197
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen.....	197
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT.....	197
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT.....	200
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	200
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	200
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	201
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	201
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	201
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	202
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	202
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen.....	202
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen.....	203
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	203
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	203
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	204
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	204
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	204
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	204
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	206
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	217
4.4.4	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens....	217
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte.....	218
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	218
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	218
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	218
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	219
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	221

4.7 Referenzliste.....	223
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	228
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....	230
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund	236
Anhang 4-D : Liste der abgebrochenen Studien	237
Anhang 4-E : Liste der laufenden Studien.....	238
Anhang 4-F : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT.....	239
Anhang 4-G : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	279

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Einschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien in die Nutzenbewertung	30
Tabelle 4-2: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	47
Tabelle 4-3: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	48
Tabelle 4-4: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	50
Tabelle 4-5: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	51
Tabelle 4-6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	53
Tabelle 4-7: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Studienpopulationen (Alter, Geschlecht und mittlere Dauer der HIV-1 Infektion seit Diagnosestellung) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen (Ethnische Zugehörigkeit) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	56
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen (<i>Baseline</i> -Charakteristika) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	57
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen (<i>Baseline</i> -Viruslast) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen (CDC-Klassifikation und <i>Baseline</i> -CD4-Zellzahlen) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	58
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen (Patientendisposition) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	59
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen (Zuteilungsverhältnis zu <i>Backbone</i> -Therapie) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fortsetzung 1).....	67
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fortsetzung 2).....	67
Tabelle 4-19: Operationalisierung von „Virologisches Ansprechen“	69

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Virologisches Ansprechen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
Tabelle 4-21: Ergebnisse für „Virologisches Ansprechen“ zu Woche 48, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation).....	71
Tabelle 4-22: Ergebnisse für „Virologisches Ansprechen“ zu Woche 48, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)	71
Tabelle 4-23: Ergebnisse für „Virologisches Ansprechen“ zu Woche 96, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation).....	73
Tabelle 4-24: Operationalisierung von „Virologisches Versagen (Wirksamkeit)“	75
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Virologisches Versagen (Wirksamkeit)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
Tabelle 4-26: Ergebnisse für „Virologisches Versagen (Wirksamkeit)“ zu Woche 48, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation)	76
Tabelle 4-27: Ergebnisse für „Virologisches Versagen (Wirksamkeit)“ zu Woche 48, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)	77
Tabelle 4-28: Ergebnisse für „Virologisches Versagen (Wirksamkeit)“ zu Woche 96, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation)	79
Tabelle 4-29: Operationalisierung von „Virologisches Versagen (Resistenzen)“	80
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Virologisches Versagen (Resistenzen)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
Tabelle 4-31: Ergebnisse für „Virologisches Versagen (Resistenzen)“ zu Woche 48, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation)	83
Tabelle 4-32: Ergebnisse für „Virologisches Versagen (Resistenzen)“ zu Woche 48, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation), Studie C204.....	83
Tabelle 4-33: Ergebnisse für „Virologisches Versagen (Resistenzen)“ zu Woche 48, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)	84
Tabelle 4-34: Ergebnisse für „Virologisches Versagen (Resistenzen)“ zu Woche 48, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation), Studie C204	84
Tabelle 4-35: Ergebnisse für „Virologisches Versagen (Resistenzen)“ zu Woche 96, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation)	89
Tabelle 4-36: Ergebnisse für „Virologisches Versagen (Resistenzen)“ zu Woche 96, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation), Studie C204.....	90
Tabelle 4-37: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)“ ...	92
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	93
Tabelle 4-39: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)“ zu Woche 48, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation)	95
Tabelle 4-40: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)“ zu Woche 48, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation).....	97
Tabelle 4-41: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse“ nach 48 und 96 Wochen.....	101

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	102
Tabelle 4-43: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ zu Woche 48 („Gesamtrate unerwünschter Ereignisse“, „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ und „Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse“) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation)	104
Tabelle 4-44: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ zu Woche 48 („Haut-Ereignisse“, „Hautausschläge“, „Neuropsychiatrische Ereignisse“, „Neurologische Ereignisse“, „Psychiatrische Ereignisse“) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation)	105
Tabelle 4-45: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ zu Woche 48 („Gesamtrate unerwünschter Ereignisse“, „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ und „Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse“) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)	106
Tabelle 4-46: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ zu Woche 48 („Haut-Ereignisse“, „Hautausschläge“, „Neuropsychiatrische Ereignisse“, „Neurologische Ereignisse“, „Psychiatrische Ereignisse“) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)	107
Tabelle 4-47: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ zu Woche 96 („Gesamtrate unerwünschter Ereignisse“, „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ und „Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse“) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation)	108
Tabelle 4-48: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ zu Woche 96 („Haut-Ereignisse“, „Hautausschläge“, „Neuropsychiatrische Ereignisse“, „Neurologische Ereignisse“, „Psychiatrische Ereignisse“) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation)	109
Tabelle 4-49: Übersicht über die Verfügbarkeit von Subgruppenresultaten in den einzelnen RCT.....	128
Tabelle 4-50: „Virologisches Ansprechen“ zu Woche 48, stratifiziert nach <i>Baseline</i> -Viruslast, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation).....	132
Tabelle 4-51: „Virologisches Ansprechen“ zu Woche 48, stratifiziert nach <i>Backbone</i> -Therapie, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation).....	134
Tabelle 4-52: „Virologisches Ansprechen“ zu Woche 48, stratifiziert nach Alter (<55 Jahre/ ≥55 Jahre), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)	135
Tabelle 4-53: „Virologisches Ansprechen“ zu Woche 48, stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation).....	136
Tabelle 4-54: „Virologisches Ansprechen“ zu Woche 48, stratifiziert nach <i>Backbone</i> -Therapie, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation).....	137
Tabelle 4-55: „Virologisches Versagen (Wirksamkeit)“ zu Woche 48, stratifiziert nach Alter (<55 Jahre/ ≥55 Jahre), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation).....	139
Tabelle 4-56: „Virologisches Versagen (Wirksamkeit)“ zu Woche 48, stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)	139

Tabelle 4-57: „Virologisches Versagen (Wirksamkeit)“ zu Woche 48, stratifiziert nach <i>Backbone</i> -Therapie, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation).....	140
Tabelle 4-58: „Virologisches Versagen (Resistenzen)“ zu Woche 48, stratifiziert nach Alter (<55 Jahre/ ≥55 Jahre), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation).....	142
Tabelle 4-59: „Virologisches Versagen (Resistenzen)“ zu Woche 48, stratifiziert nach Alter (<55 Jahre/ ≥55 Jahre), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation), Studie C204.....	142
Tabelle 4-60: „Virologisches Versagen (Resistenzen)“ zu Woche 48, stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)	142
Tabelle 4-61: „Virologisches Versagen (Resistenzen)“ zu Woche 48, stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation), Studie C204	143
Tabelle 4-62: „Virologisches Versagen (Resistenzen)“ zu Woche 48, stratifiziert nach <i>Backbone</i> -Therapie, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation).....	144
Tabelle 4-63: „Virologisches Versagen (Resistenzen)“ zu Woche 48, stratifiziert nach <i>Backbone</i> -Therapie, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation), Studie C204.....	144
Tabelle 4-64: „Patienten mit RT-Mutationen“ zu Woche 48, stratifiziert nach Alter (<55 Jahre/ ≥55 Jahre), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)	145
Tabelle 4-65: „Patienten mit RT-Mutationen“ zu Woche 48, stratifiziert nach Alter (<55 Jahre/ ≥55 Jahre), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation), Studie C204.....	146
Tabelle 4-66: „Patienten mit RT-Mutationen“ zu Woche 48, stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation).....	146
Tabelle 4-67: „Patienten mit RT-Mutationen“ zu Woche 48, stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation), Studie C204.....	146
Tabelle 4-68: „Patienten mit RT-Mutationen“ zu Woche 48, stratifiziert nach <i>Backbone</i> -Therapie, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation).....	147
Tabelle 4-69: „Patienten mit RT-Mutationen“ zu Woche 48, stratifiziert nach <i>Backbone</i> -Therapie, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation), Studie C204...	148
Tabelle 4-70: „NNRTI RAMs (erweitert)“ zu Woche 48, stratifiziert nach Alter (<55 Jahre/ ≥55 Jahre), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)	149
Tabelle 4-71: „NNRTI RAMs (erweitert)“ zu Woche 48, stratifiziert nach Alter (<55 Jahre/ ≥55 Jahre), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation), Studie C204.....	150
Tabelle 4-72: „NNRTI RAMs (erweitert)“ zu Woche 48, stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)	150
Tabelle 4-73: „NNRTI RAMs (erweitert)“ zu Woche 48, stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation), Studie C204	150
Tabelle 4-74: „NNRTI RAMs (erweitert)“ zu Woche 48, stratifiziert nach <i>Backbone</i> -Therapie, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation).....	151

Tabelle 4-75: „NNRTI RAMs (erweitert)“ zu Woche 48, stratifiziert nach <i>Backbone</i> -Therapie, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation), Studie C204...	152
Tabelle 4-76: „N(t)RTI RAMs (IAS-USA)“ zu Woche 48, stratifiziert nach Alter (<55 Jahre/ ≥55 Jahre), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)	153
Tabelle 4-77: „N(t)RTI RAMs (IAS-USA)“ zu Woche 48, stratifiziert nach Alter (<55 Jahre/ ≥55 Jahre), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation), Studie C204	153
Tabelle 4-78: „N(t)RTI RAMs (IAS-USA)“ zu Woche 48, stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)	153
Tabelle 4-79: „N(t)RTI RAMs (IAS-USA)“ zu Woche 48, stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation), Studie C204	154
Tabelle 4-80: „N(t)RTI RAMs (IAS-USA)“ zu Woche 48, stratifiziert nach <i>Backbone</i> -Therapie, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)	155
Tabelle 4-81: „N(t)RTI RAMs (IAS-USA)“ zu Woche 48, stratifiziert nach <i>Backbone</i> -Therapie, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation), Studie C204...	155
Tabelle 4-82: „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)“ zu Woche 48, stratifiziert nach Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)	157
Tabelle 4-83: „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)“ zu Woche 48, stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)	159
Tabelle 4-84: „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)“ zu Woche 48, stratifiziert nach <i>Backbone</i> -Therapie, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)	161
Tabelle 4-85: „Gesamtrate unerwünschter Ereignisse“ zu Woche 48, stratifiziert nach Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)	163
Tabelle 4-86: „Gesamtrate unerwünschter Ereignisse“ zu Woche 48, stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)	164
Tabelle 4-87: „Gesamtrate unerwünschter Ereignisse“ zu Woche 48, stratifiziert nach <i>Backbone</i> -Therapie, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)	165
Tabelle 4-88: „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ zu Woche 48, stratifiziert nach Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)	166
Tabelle 4-89: „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ zu Woche 48, stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)	167
Tabelle 4-90: „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ zu Woche 48, stratifiziert nach <i>Backbone</i> -Therapie, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)	168
Tabelle 4-91: „Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse“ zu Woche 48, stratifiziert nach Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation) ...	169
Tabelle 4-92: „Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse“ zu Woche 48, stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)	170
Tabelle 4-93: „Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse“ zu Woche 48, stratifiziert nach <i>Backbone</i> -Therapie, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)	171

Tabelle 4-94: „Haut-Ereignisse“ zu Woche 48, stratifiziert nach Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)	173
Tabelle 4-95: „Haut-Ereignisse“ zu Woche 48, stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)	174
Tabelle 4-96: „Haut-Ereignisse“ zu Woche 48, stratifiziert nach <i>Backbone</i> -Therapie, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)	175
Tabelle 4-97: „Hautausschläge“ zu Woche 48, stratifiziert nach Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)	176
Tabelle 4-98: „Hautausschläge“ zu Woche 48, stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)	177
Tabelle 4-99: „Hautausschläge“ zu Woche 48, stratifiziert nach <i>Backbone</i> -Therapie, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)	178
Tabelle 4-100: „Neuropsychiatrische Ereignisse“ zu Woche 48, stratifiziert nach Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)	179
Tabelle 4-101: „Neuropsychiatrische Ereignisse“ zu Woche 48, stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)	180
Tabelle 4-102: „Neuropsychiatrische Ereignisse“ zu Woche 48, stratifiziert nach <i>Backbone</i> -Therapie, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)	181
Tabelle 4-103: „Neurologische Ereignisse“ zu Woche 48, stratifiziert nach Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)	182
Tabelle 4-104: „Neurologische Ereignisse“ zu Woche 48, stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)	183
Tabelle 4-105: „Neurologische Ereignisse“ zu Woche 48, stratifiziert nach <i>Backbone</i> -Therapie, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)	184
Tabelle 4-106: „Psychiatrische Ereignisse“ zu Woche 48, stratifiziert nach Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)	185
Tabelle 4-107: „Psychiatrische Ereignisse“ zu Woche 48, stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)	186
Tabelle 4-108: „Psychiatrische Ereignisse“ zu Woche 48, stratifiziert nach <i>Backbone</i> -Therapie, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)	187
Tabelle 4-109: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	197
Tabelle 4-110: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	198
Tabelle 4-111: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	198
Tabelle 4-112: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	199
Tabelle 4-113: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche	199
Tabelle 4-114: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	201
Tabelle 4-115: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	201

Tabelle 4-116: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	202
Tabelle 4-117: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	203
Tabelle 4-118: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des (Zusatz-)Nutzens von Rilpivirin gegenüber Efavirenz in der Zielpopulation	208
Tabelle 4-119: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	217
Tabelle 4-120: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens	218
Tabelle 4-121: Abgeschlossene, laufende und abgebrochene Studien des zu bewertenden Arzneimittels Rilpivirin aus der Studienregistersuche in <i>ClinicalTrials.gov</i>	231
Tabelle 4-122: Abgeschlossene, laufende und abgebrochenen Studien des zu bewertenden Arzneimittels Rilpivirin aus der Studienregistersuche im ICTRP	233
Tabelle 4-123 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel.....	237
Tabelle 4-124 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel.....	238
Tabelle 4-125 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TMC278-TiDP6-C209 (C209).....	240
Tabelle 4-126 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TMC278-TiDP6-C215 (C215).....	254
Tabelle 4-127 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TMC278-C204 (C204) .	269
Tabelle 4-128 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TMC278- TiDP6-C209 (C209).....	280
Tabelle 4-129 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TMC278-TiDP6-C215 (C215).....	300
Tabelle 4-130 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TMC278-C204 (C204)	320

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	49
Abbildung 2: Meta-Analyse für „Virologisches Ansprechen“ zu Woche 48 (<i>Odds Ratio</i> , REM) aus RCT (Gesamtpopulation); Rilpivirin versus Efavirenz	72
Abbildung 3: Meta-Analyse für „Virologisches Ansprechen“ zu Woche 48 (<i>Odds Ratio</i> , REM) aus RCT (Zielpopulation); Rilpivirin versus Efavirenz	73
Abbildung 4: Meta-Analyse für „Virologisches Ansprechen“ zu Woche 96 (<i>Odds Ratio</i> , REM) aus RCT (Gesamtpopulation); Rilpivirin versus Efavirenz	74
Abbildung 5: Meta-Analyse für „Virologisches Versagen (Wirksamkeit)“ zu Woche 48 (<i>Odds Ratio</i> , REM) aus RCT (Gesamtpopulation); Rilpivirin versus Efavirenz.....	77
Abbildung 6: Meta-Analyse für „Virologisches Versagen (Wirksamkeit)“ zu Woche 48 (<i>Odds Ratio</i> , REM) aus RCT, ohne Studie C204 (Gesamtpopulation); Rilpivirin versus Efavirenz	78
Abbildung 7: Meta-Analyse für „Virologisches Versagen (Wirksamkeit)“ zu Woche 48 (<i>Odds Ratio</i> , REM) aus RCT (Zielpopulation); Rilpivirin versus Efavirenz.....	78
Abbildung 8: Meta-Analyse für „Virologisches Versagen (Wirksamkeit)“ zu Woche 96 (<i>Odds Ratio</i> , REM) aus RCT (Gesamtpopulation); Rilpivirin versus Efavirenz.....	79
Abbildung 9: Meta-Analyse für „Virologisches Versagen (Resistenzen)“ zu Woche 48 (<i>Odds Ratio</i> , REM) aus RCT (Gesamtpopulation); Rilpivirin versus Efavirenz.....	85
Abbildung 10: Meta-Analyse für „Virologisches Versagen (Resistenzen)“ zu Woche 48 (<i>Odds Ratio</i> , REM) aus RCT (Zielpopulation); Rilpivirin versus Efavirenz.....	85
Abbildung 11: Meta-Analyse für „Patienten mit RT-Mutationen“ zu Woche 48 (<i>Odds Ratio</i> , REM) aus RCT (Gesamtpopulation); Rilpivirin versus Efavirenz.....	86
Abbildung 12: Meta-Analyse für „Patienten mit RT-Mutationen“ zu Woche 48 (<i>Odds Ratio</i> , REM) aus RCT (Zielpopulation); Rilpivirin versus Efavirenz	86
Abbildung 13: Meta-Analyse für „NNRTI RAMs (erweitert)“ zu Woche 48 (<i>Odds Ratio</i> , REM) aus RCT (Gesamtpopulation); Rilpivirin versus Efavirenz	87
Abbildung 14: Meta-Analyse für „NNRTI RAMs (erweitert)“ zu Woche 48 (<i>Odds Ratio</i> , REM) aus RCT (Zielpopulation); Rilpivirin versus Efavirenz	87
Abbildung 15: Meta-Analyse für „N(t)RTI RAMs (IAS-USA)“ zu Woche 48 (<i>Odds Ratio</i> , REM) aus RCT (Gesamtpopulation); Rilpivirin versus Efavirenz.....	88
Abbildung 16: Meta-Analyse für „N(t)RTI RAMs (IAS-USA)“ zu Woche 48 (<i>Odds Ratio</i> , REM) aus RCT (Zielpopulation); Rilpivirin versus Efavirenz	88
Abbildung 17: Meta-Analyse für „Virologisches Versagen (Resistenzen)“ zu Woche 96 (<i>Odds Ratio</i> , REM) aus RCT (Gesamtpopulation); Rilpivirin versus Efavirenz.....	90
Abbildung 18: Meta-Analyse für „Patienten mit RT-Mutationen“ zu Woche 96 (<i>Odds Ratio</i> , REM) aus RCT (Gesamtpopulation); Rilpivirin versus Efavirenz.....	91

Abbildung 19: Meta-Analyse für „NNRTI RAMs (erweitert)“ zu Woche 96 (<i>Odds Ratio</i> , REM) aus RCT (Gesamtpopulation); Rilpivirin versus Efavirenz	91
Abbildung 20: Meta-Analyse für „N(t)RTI RAMs (IAS-USA)“ zu Woche 96 (<i>Odds Ratio</i> , REM) aus RCT (Gesamtpopulation); Rilpivirin versus Efavirenz.....	92
Abbildung 21: Meta-Analyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)“ (PCS) zu Woche 48 (Mittelwertdifferenz, REM) aus RCT (Gesamtpopulation); Rilpivirin versus Efavirenz	98
Abbildung 22: Meta-Analyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)“ (PCS) zu Woche 48 (Mittelwertdifferenz, REM) aus RCT (Zielpopulation); Rilpivirin versus Efavirenz	99
Abbildung 23: Meta-Analyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)“ (MCS) zu Woche 48, (Mittelwertdifferenz, REM) aus RCT (Gesamtpopulation); Rilpivirin versus Efavirenz.....	99
Abbildung 24: Meta-Analyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)“ (MCS) (Mittelwertdifferenz, REM) zu Woche 48, aus RCT (Zielpopulation); Rilpivirin versus Efavirenz	100
Abbildung 25: Meta-Analyse für „Gesamtrate unerwünschter Ereignisse“ zu Woche 48, (<i>Odds Ratio</i> , REM) aus RCT (Gesamtpopulation); Rilpivirin versus Efavirenz.....	110
Abbildung 26: Meta-Analyse für „Gesamtrate unerwünschter Ereignisse“ zu Woche 48 (<i>Odds Ratio</i> , REM) aus RCT (Zielpopulation); Rilpivirin versus Efavirenz.....	111
Abbildung 27: Meta-Analyse für „Gesamtrate unerwünschter Ereignisse“ zu Woche 96 (<i>Odds Ratio</i> , REM) aus RCT (Gesamtpopulation); Rilpivirin versus Efavirenz.....	111
Abbildung 28: Meta-Analyse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ zu Woche 48 (<i>Odds Ratio</i> , REM) aus RCT (Gesamtpopulation); Rilpivirin versus Efavirenz.....	112
Abbildung 29: Meta-Analyse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ zu Woche 48 (<i>Odds Ratio</i> , REM) aus RCT (Zielpopulation); Rilpivirin versus Efavirenz.....	112
Abbildung 30: Meta-Analyse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ zu Woche 96 (<i>Odds Ratio</i> , REM) aus RCT (Gesamtpopulation); Rilpivirin versus Efavirenz.....	113
Abbildung 31: Meta-Analyse für „Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse“ zu Woche 48 (<i>Odds Ratio</i> , REM) aus RCT (Gesamtpopulation); Rilpivirin versus Efavirenz	113
Abbildung 32: Meta-Analyse für „Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse“ zu Woche 48 (<i>Odds Ratio</i> , REM), ohne Studie C204, aus RCT (Gesamtpopulation); Rilpivirin versus Efavirenz.....	114
Abbildung 33: Meta-Analyse für „Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse“ zu Woche 48 (<i>Odds Ratio</i> , FEM) aus RCT (Gesamtpopulation); Rilpivirin versus Efavirenz	114
Abbildung 34: Meta-Analyse für „Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse“ zu Woche 48 (<i>Odds Ratio</i> , REM) aus RCT (Zielpopulation); Rilpivirin versus Efavirenz... 115	115
Abbildung 35: Meta-Analyse für „Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse“ zu Woche 96 (<i>Odds Ratio</i> , REM) aus RCT (Gesamtpopulation); Rilpivirin versus Efavirenz	115

Abbildung 36: Meta-Analyse für „Haut-Ereignisse“ zu Woche 48 (<i>Odds Ratio</i> , REM) aus RCT (Gesamtpopulation); Rilpivirin versus Efavirenz.....	116
Abbildung 37: Meta-Analyse für „Haut-Ereignisse“ zu Woche 48 (<i>Odds Ratio</i> , REM) aus RCT (Zielpopulation); Rilpivirin versus Efavirenz	117
Abbildung 38: Meta-Analyse für „Haut-Ereignisse“ zu Woche 96 (<i>Odds Ratio</i> , REM) aus RCT (Gesamtpopulation); Rilpivirin versus Efavirenz.....	117
Abbildung 39: Meta-Analyse für „Hautausschläge“ zu Woche 48 (<i>Odds Ratio</i> , REM) aus RCT (Gesamtpopulation); Rilpivirin versus Efavirenz.....	118
Abbildung 40: Meta-Analyse für „Hautausschläge“ zu Woche 48 (<i>Odds Ratio</i> , REM) aus RCT (Zielpopulation); Rilpivirin versus Efavirenz	118
Abbildung 41: Meta-Analyse für „Hautausschläge“ zu Woche 48 (<i>Odds Ratio</i> , REM) ohne Studie C204, aus RCT (Zielpopulation); Rilpivirin versus Efavirenz	119
Abbildung 42: Meta-Analyse für „Hautausschläge“ zu Woche 96 (<i>Odds Ratio</i> , REM) aus RCT (Gesamtpopulation); Rilpivirin versus Efavirenz.....	119
Abbildung 43: Meta-Analyse für „Neuropsychiatrische Ereignisse“ zu Woche 48 (<i>Odds Ratio</i> , REM) aus RCT (Gesamtpopulation); Rilpivirin versus Efavirenz.....	120
Abbildung 44: Meta-Analyse für „Neuropsychiatrische Ereignisse“ zu Woche 48 (<i>Odds Ratio</i> , REM) aus RCT (Zielpopulation); Rilpivirin versus Efavirenz	121
Abbildung 45: Meta-Analyse für „Neuropsychiatrische Ereignisse“ zu Woche 96 (<i>Odds Ratio</i> , REM) aus RCT (Gesamtpopulation); Rilpivirin versus Efavirenz.....	121
Abbildung 46: Meta-Analyse für „Neurologische Ereignisse“ zu Woche 48 (<i>Odds Ratio</i> , REM) aus RCT (Gesamtpopulation); Rilpivirin versus Efavirenz	122
Abbildung 47: Meta-Analyse für „Neurologische Ereignisse“ zu Woche 48 (<i>Odds Ratio</i> , REM) aus RCT (Zielpopulation); Rilpivirin versus Efavirenz	123
Abbildung 48: Meta-Analyse für „Neurologische Ereignisse“ zu Woche 96 (<i>Odds Ratio</i> , REM) aus RCT (Gesamtpopulation); Rilpivirin versus Efavirenz	123
Abbildung 49: Meta-Analyse für „Psychiatrische Ereignisse“ zu Woche 48 (<i>Odds Ratio</i> , REM) aus RCT (Gesamtpopulation); Rilpivirin versus Efavirenz	124
Abbildung 50: Meta-Analyse für „Psychiatrische Ereignisse“ zu Woche 48 (<i>Odds Ratio</i> , FEM) aus RCT (Gesamtpopulation); Rilpivirin versus Efavirenz.....	124
Abbildung 51: Meta-Analyse für „Psychiatrische Ereignisse“ zu Woche 48 (<i>Odds Ratio</i> , REM) aus RCT, ohne Studie C204 (Gesamtpopulation); Rilpivirin versus Efavirenz.....	125
Abbildung 52: Meta-Analyse für „Psychiatrische Ereignisse“ zu Woche 48 (<i>Odds Ratio</i> , REM) aus RCT (Zielpopulation); Rilpivirin versus Efavirenz	125
Abbildung 53: Meta-Analyse für „Psychiatrische Ereignisse“ zu Woche 96 (<i>Odds Ratio</i> , REM) aus RCT (Gesamtpopulation); Rilpivirin versus Efavirenz	126
Abbildung 54: Meta-Analyse für „Virologisches Ansprechen“ zu Woche 48 (<i>Odds Ratio</i> , REM), stratifiziert nach <i>Baseline</i> -Viruslast, aus RCT; Rilpivirin versus Efavirenz (Gesamtpopulation).....	133

Abbildung 55: Meta-Analyse für „Virologisches Ansprechen“ zu Woche 48 (<i>Odds Ratio</i> , REM), stratifiziert nach <i>Backbone</i> -Behandlung, aus RCT; Rilpivirin versus Efavirenz (Gesamtpopulation).....	135
Abbildung 56: Meta-Analyse für „Virologisches Ansprechen“ zu Woche 48 (<i>Odds Ratio</i> , REM), stratifiziert nach Alter, aus RCT; Rilpivirin versus Efavirenz (Zielpopulation).....	136
Abbildung 57: Meta-Analyse für „Virologisches Ansprechen“ zu Woche 48 (<i>Odds Ratio</i> , REM), stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT; Rilpivirin versus Efavirenz (Zielpopulation).....	137
Abbildung 58: Meta-Analyse für „Virologisches Ansprechen“ zu Woche 48 (<i>Odds Ratio</i> , REM), stratifiziert nach <i>Backbone</i> -Therapie, aus RCT; Rilpivirin versus Efavirenz (Zielpopulation).....	138
Abbildung 59: Meta-Analyse für „Virologisches Versagen (Wirksamkeit)“ zu Woche 48 (<i>Odds Ratio</i> , REM), stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT; Rilpivirin versus Efavirenz (Zielpopulation).....	140
Abbildung 60: Meta-Analyse für „Virologisches Versagen (Wirksamkeit)“ zu Woche 48 (<i>Odds Ratio</i> , REM), stratifiziert nach <i>Backbone</i> -Therapie, aus RCT; Rilpivirin versus Efavirenz (Zielpopulation).....	141
Abbildung 61: Meta-Analyse für „Virologisches Versagen (Resistenzen)“ zu Woche 48 (<i>Odds Ratio</i> , REM), stratifiziert nach Alter, aus RCT; Rilpivirin versus Efavirenz (Zielpopulation).....	143
Abbildung 62: Meta-Analyse für „Virologisches Versagen (Resistenzen)“ zu Woche 48 (<i>Odds Ratio</i> , REM), stratifiziert nach <i>Backbone</i> -Therapie, aus RCT; Rilpivirin versus Efavirenz (Zielpopulation).....	145
Abbildung 63: Meta-Analyse für „Patienten mit RT-Mutationen“ zu Woche 48 (<i>Odds Ratio</i> , REM), stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT; Rilpivirin versus Efavirenz (Zielpopulation).....	147
Abbildung 64: Meta-Analyse für „Patienten mit RT-Mutationen“ zu Woche 48 (<i>Odds Ratio</i> , REM), stratifiziert nach <i>Backbone</i> -Therapie, aus RCT; Rilpivirin versus Efavirenz (Zielpopulation).....	149
Abbildung 65: Meta-Analyse für „Patienten mit RT-Mutationen“ zu Woche 48 (<i>Odds Ratio</i> , REM), stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT; Rilpivirin versus Efavirenz (Zielpopulation).....	151
Abbildung 66: Meta-Analyse für „NNRTI RAMs (erweitert)“ zu Woche 48 (<i>Odds Ratio</i> , REM), stratifiziert nach <i>Backbone</i> -Therapie, aus RCT; Rilpivirin versus Efavirenz (Zielpopulation).....	152
Abbildung 67: Meta-Analyse für „N(t)RTI RAMs (IAS-USA)“ zu Woche 48 (<i>Odds Ratio</i> , REM), stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT; Rilpivirin versus Efavirenz (Zielpopulation).....	154
Abbildung 68: Meta-Analyse für „N(t)RTI RAMs (IAS-USA)“ zu Woche 48 (<i>Odds Ratio</i> , REM), stratifiziert nach <i>Backbone</i> -Therapie, aus RCT; Rilpivirin versus Efavirenz (Zielpopulation).....	156

Abbildung 69: Meta-Analyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)“ (PCS) zu Woche 48 (Mittelwertdifferenz, REM), stratifiziert nach Alter, aus RCT; Rilpivirin versus Efavirenz (Zielpopulation)	158
Abbildung 70: Meta-Analyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)“ (MCS) zu Woche 48 (Mittelwertdifferenz, REM), stratifiziert nach Alter, aus RCT; Rilpivirin versus Efavirenz (Zielpopulation)	158
Abbildung 71: Meta-Analyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)“ (PCS) zu Woche 48 (Mittelwertdifferenz, REM), stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT; Rilpivirin versus Efavirenz (Zielpopulation)	159
Abbildung 72: Meta-Analyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)“ (MCS) zu Woche 48 (Mittelwertdifferenz, REM), stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT; Rilpivirin versus Efavirenz (Zielpopulation)	160
Abbildung 73: Meta-Analyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)“ (PCS) zu Woche 48 (Mittelwertdifferenz, REM), stratifiziert nach <i>Backbone</i> -Therapie, aus RCT; Rilpivirin versus Efavirenz (Zielpopulation)	162
Abbildung 74: Meta-Analyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)“ (MCS) zu Woche 48 (Mittelwertdifferenz, REM), stratifiziert nach <i>Backbone</i> -Therapie, aus RCT; Rilpivirin versus Efavirenz (Zielpopulation)	162
Abbildung 75: Meta-Analyse für „Gesamtrate unerwünschter Ereignisse“ zu Woche 48 (<i>Odds Ratio</i> , REM), stratifiziert nach Alter, aus RCT; Rilpivirin versus Efavirenz (Zielpopulation).....	163
Abbildung 76: Meta-Analyse für „Gesamtrate unerwünschter Ereignisse“ zu Woche 48 (<i>Odds Ratio</i> , REM), stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT; Rilpivirin versus Efavirenz (Zielpopulation).....	164
Abbildung 77: Meta-Analyse für „Gesamtrate unerwünschter Ereignisse“ zu Woche 48 (<i>Odds Ratio</i> , REM), stratifiziert nach <i>Backbone</i> -Therapie, aus RCT; Rilpivirin versus Efavirenz (Zielpopulation)	166
Abbildung 78: Meta-Analyse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ zu Woche 48 (<i>Odds Ratio</i> , REM), stratifiziert nach Alter, aus RCT; Rilpivirin versus Efavirenz (Zielpopulation).....	167
Abbildung 79: Meta-Analyse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ zu Woche 48 (<i>Odds Ratio</i> , REM), stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT; Rilpivirin versus Efavirenz (Zielpopulation)	168
Abbildung 80: Meta-Analyse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ zu Woche 48 (<i>Odds Ratio</i> , REM), stratifiziert nach <i>Backbone</i> -Therapie, aus RCT; Rilpivirin versus Efavirenz (Zielpopulation)	169
Abbildung 81: Meta-Analyse für „Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse“ zu Woche 48 (<i>Odds Ratio</i> , REM), stratifiziert nach Alter, aus RCT; Rilpivirin versus Efavirenz (Zielpopulation)	170
Abbildung 82: Meta-Analyse für „Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse“ zu Woche 48 (<i>Odds Ratio</i> , REM), stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT; Rilpivirin versus Efavirenz (Zielpopulation).....	171

Abbildung 83: Meta-Analyse für „Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse“ zu Woche 48 (<i>Odds Ratio</i> , REM), stratifiziert nach <i>Backbone</i> -Therapie, aus RCT; Rilpivirin versus Efavirenz (Zielpopulation)	172
Abbildung 84: Meta-Analyse für „Haut-Ereignisse“ zu Woche 48 (<i>Odds Ratio</i> , REM), stratifiziert nach Alter, aus RCT; Rilpivirin versus Efavirenz (Zielpopulation).....	173
Abbildung 85: Meta-Analyse für „Haut-Ereignisse“ zu Woche 48 (<i>Odds Ratio</i> , REM), stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT; Rilpivirin versus Efavirenz (Zielpopulation)	174
Abbildung 86: Meta-Analyse für „Haut-Ereignisse“ zu Woche 48 (<i>Odds Ratio</i> , REM), stratifiziert nach <i>Backbone</i> -Therapie, aus RCT; Rilpivirin versus Efavirenz (Zielpopulation).....	176
Abbildung 87: Meta-Analyse für „Hautausschläge“ zu Woche 48 (<i>Odds Ratio</i> , REM), stratifiziert nach Alter, aus RCT; Rilpivirin versus Efavirenz (Zielpopulation).....	177
Abbildung 88: Meta-Analyse für „Hautausschläge“ zu Woche 48 (<i>Odds Ratio</i> , REM), stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT; Rilpivirin versus Efavirenz (Zielpopulation)	178
Abbildung 89: Meta-Analyse für „Hautausschläge“ zu Woche 48 (<i>Odds Ratio</i> , REM), stratifiziert nach <i>Backbone</i> -Therapie, aus RCT; Rilpivirin versus Efavirenz (Zielpopulation).....	179
Abbildung 90: Meta-Analyse für „Neuropsychiatrische Ereignisse“ zu Woche 48 (<i>Odds Ratio</i> , REM), stratifiziert nach Alter, aus RCT; Rilpivirin versus Efavirenz (Zielpopulation).....	180
Abbildung 91: Meta-Analyse für „Neuropsychiatrische Ereignisse“ zu Woche 48 (<i>Odds Ratio</i> , REM), stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT; Rilpivirin versus Efavirenz (Zielpopulation).....	181
Abbildung 92: Meta-Analyse für „Neuropsychiatrische Ereignisse“ zu Woche 48 (<i>Odds Ratio</i> , REM), stratifiziert nach <i>Backbone</i> -Therapie, aus RCT; Rilpivirin versus Efavirenz (Zielpopulation).....	182
Abbildung 93: Meta-Analyse für „Neurologische Ereignisse“ zu Woche 48 (<i>Odds Ratio</i> , REM), stratifiziert nach Alter, aus RCT; Rilpivirin versus Efavirenz (Zielpopulation).....	183
Abbildung 94: Meta-Analyse für „Neurologische Ereignisse“ zu Woche 48 (<i>Odds Ratio</i> , REM), stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT; Rilpivirin versus Efavirenz (Zielpopulation).....	184
Abbildung 95: Meta-Analyse für „Neurologische Ereignisse“ zu Woche 48 (<i>Odds Ratio</i> , REM), stratifiziert nach <i>Backbone</i> -Therapie, aus RCT; Rilpivirin versus Efavirenz (Zielpopulation).....	185
Abbildung 96: Meta-Analyse für „Psychiatrische Ereignisse“ zu Woche 48 (<i>Odds Ratio</i> , REM), stratifiziert nach Alter, aus RCT; Rilpivirin versus Efavirenz (Zielpopulation).....	186
Abbildung 97: Meta-Analyse für „Psychiatrische Ereignisse“ zu Woche 48 (<i>Odds Ratio</i> , REM), stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT; Rilpivirin versus Efavirenz (Zielpopulation).....	187
Abbildung 98: Meta-Analyse für „Psychiatrische Ereignisse“ zu Woche 48 (<i>Odds Ratio</i> , REM), stratifiziert nach <i>Backbone</i> -Therapie, aus RCT; Rilpivirin versus Efavirenz (Zielpopulation).....	188

Abbildung 99: Flow Chart zu Studie TMC278-TiDP6-C209 (C209)..... 253
Abbildung 100: Flow Chart zu Studie TMC278-TiDP6-C215 (C215)..... 268
Abbildung 101: Flow Chart zu Studie TMC278-C204 (C204) (komplette Studie)..... 278

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
3TC	Lamivudin
ABC	Abacavir
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon (Corticotropin)
AESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest)
Aids	Erworbenes Immundefektsyndrom (Acquired immunodeficiency syndrome)
ART	Antiretrovirale Therapie
ARV	Antiretroviral
AUC	Fläche unter der Kurve (Area Under the Curve)
AZT	Zidovudin
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DSMB	Gremium zur Überwachung von Daten und Sicherheit (Data and Safety Monitoring Board)
EFV	Efavirenz (hier immer 600 mg, einmal täglich)
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated Glomerular Filtration Rate)
EKG	Elektrokardiogramm
FDA	Food and Drug Administration
FEM	Modell mit festen Effekten (Fixed Effect Model)
FTC	Emtricitabin
GCP	Gute Klinische Praxis (Good Clinical Practice)
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
IAS-USA	International Antiviral Society – USA
ICF	Einverständniserklärung (Informed Consent Form)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
ITT	Intention to treat
IVRS	Telefonisches Aktivierungssystem (Interactive Voice Response System)

IWRS	Online-Aktivierungssystem (Interactive Web Response System)
KI	Konfidenzintervall
LDL	Lipoprotein niedriger Dichte (Low Density Lipoprotein)
MCID	Minimal klinisch relevanter Unterschied (Minimal Clinical Important Difference)
MD	Mittelwertdifferenz
MTC	Mixed Treatment Comparison
N(t)RTI	Nukleosidaler/Nukleotidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NNRTI	Nicht-Nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
PI	Protease-Inhibitor
q.d.	quaque die (täglich)
RAM	Resistenz-assoziierte Mutation
RCT	Randomized Controlled Trial
REM	Modell mit zufälligen Effekten (Random-Effect-Model)
SD	Standardabweichung (Standard deviation)
SF-36	Short form 36
SF-36v2	Short form 36 version 2
SGB	Sozialgesetzbuch
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
TDF	Tenofovir
TLOVR	Zeit bis zum Verlust des virologischen Ansprechens
TMC278	Bezeichnung für Rilpivirin in klinischen Studien
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
WHO	World Health Organization

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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 Untersuchung ist der Nachweis des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Rilpivirin zur Behandlung von Infektionen mit humanem Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml im Vergleich zu Efavirenz im Rahmen einer HIV-Therapie jeweils in Kombination mit Tenofovir/Emtricitabin (TRUVADA[®]), Abacavir/Lamivudin (KIVEXA[®]) oder Zidovudin/Lamivudin (COMBIVIR[®]).

Datenquellen

Die Daten zum Nachweis des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Rilpivirin entstammten drei randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) des pharmazeutischen Unternehmers. Alle drei Studien – eine Phase-II-Studie und zwei Phase-III-Studien – waren aktivkontrolliert. Als Kontrolle diente Efavirenz in Kombination mit Tenofovir/Emtricitabin, Abacavir/Lamivudin oder Zidovudin/Lamivudin. Es wurden Ergebnisse zu 48 und 96 Wochen bewertet.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Selektionskriterien grenzten die einzuschließenden Studien in Bezug auf folgende Kriterien ein:

- Population (antiretroviral nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit einer HIV-1-Infektion mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml)
- Intervention/Kontrollgruppe (Rilpivirin bzw. Efavirenz jeweils in Kombination mit Tenofovir/Emtricitabin, Abacavir/Lamivudin oder Zidovudin/Lamivudin)
- Patientenrelevante Endpunkte (Verringerung der Viruslast unter die Nachweisgrenze, virologisches Versagen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschter Ereignisse, Todesfälle, Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, Haut-Ereignisse, Hautausschläge, neuropsychiatrische Ereignisse, neurologische Ereignisse, psychiatrische Ereignisse)
- Studiendesign (RCT der Phasen II oder III mit einer Mindestbeobachtungsdauer von 48 Wochen)
- Verfügbarkeit von Vollpublikation oder Studienbericht in Deutsch oder Englisch.

Es wurden keine Ausschlusskriterien definiert.

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

Die Identifikation der Studien erfolgte über eine systematische Suche in Studienregistern. Es wurde keine bibliografische Literaturrecherche zur Identifikation von Studien mit Rilpivirin durchgeführt, da die erste Zulassung des Arzneimittels Rilpivirin nicht älter als 12 Monate ist.

Die Bemessung der Aussagekraft der Nachweise erfolgte entsprechend den Vorgaben zur Bewertung des Verzerrungspotenzials in den entsprechenden Abschnitten des Dossiers.

Zur Informationssynthese und -analyse wurden Meta-Analysen und studienübergreifende Sensitivitäts- bzw. Subgruppenanalysen durchgeführt.

Die drei RCT wurden gemäß CONSORT-Kriterien beschrieben.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Alle in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien waren RCT und entsprechen demnach der Evidenzstufe Ib. Die Studien beinhalten direkte Vergleiche mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Efavirenz.

Die für die Nutzenbewertung primären Ergebnisse sind die Ergebnisse der Zielpopulation gemäß Zulassung (antiretroviral nicht vorbehandelte erwachsenen Patienten mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml). Die Einschränkung auf die Zielpopulation erfolgte im Zulassungsprozess, die Originalstudien hatten auch Patienten mit höherer Viruslast eingeschlossen. Somit basiert die Nutzenbewertung auf Subgruppenergebnissen, die den Zulassungsstatus reflektieren. Um ein umfassendes Bild zu präsentieren, wurden im Dossier neben den Ergebnissen der Zielpopulation auch die der ursprünglichen Studienpopulation (Gesamtpopulation) berichtet.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des (Zusatz-)Nutzens von Rilpivirin gegenüber Efavirenz in der Zielpopulation werden im Folgenden zusammengefasst. Dabei werden nur die Endpunkte dargestellt, in denen ein Zusatznutzen von Rilpivirin gegenüber Efavirenz belegt wurde (Verringerung der Viruslast unter die Nachweisgrenze, d. h. virologisches Ansprechen, Hautausschläge, neuropsychiatrische Ereignisse, neurologische Ereignisse). In allen anderen Endpunkten (virologisches Versagen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Todesfälle, Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, Haut-Ereignisse, psychiatrische Ereignisse) waren Rilpivirin und Efavirenz äquivalent.

Endpunkt	Odds Ratio [95%-KI]	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Virologisches Ansprechen	0,61 [0,40; 0,91] Sensitivitätsanalyse ^a : 0,55 [0,35; 0,87]	Beleg für einen geringen Zusatznutzen von Rilpivirin gegenüber Efavirenz
Hautausschläge	0,25 [0,12; 0,53] Sensitivitätsanalyse ^a : 0,25 [0,09; 0,72]	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Rilpivirin gegenüber Efavirenz
Neuropsychiatrische Ereignisse	0,48 [0,36; 0,64] Sensitivitätsanalyse ^a : 0,48 [0,36; 0,65]	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Rilpivirin gegenüber Efavirenz
Neurologische Ereignisse	0,43 [0,32; 0,58] Sensitivitätsanalyse ^a : 0,43 [0,32; 0,58]	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Rilpivirin gegenüber Efavirenz

Virologisches Ansprechen

Es konnte eine statistisch eindeutig signifikante Überlegenheit von Rilpivirin gegenüber Efavirenz beobachtet werden (OR [95%-KI]: 0,61 [0,40; 0,91]). Diese Ergebnisse wurden durch Sensitivitätsanalysen bestätigt.

Die Subgruppenanalyse nach Geschlecht ergab einen statistisch signifikanten Vorteil für männliche Patienten unter Rilpivirin (OR [95%-KI]: 0,45 [0,27; 0,74], 1,08 [0,52; 2,24]). Hinsichtlich der *Backbone*-Therapie ergab sich kein Hinweis auf eine Interaktion.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

- Hautausschläge: es lag ein statistisch signifikanter Vorteil von Rilpivirin vor (OR [95%-KI]: 0,25 [0,12; 0,53]). Dies stellt einen Vorteil von Rilpivirin hinsichtlich der Verringerung von Nebenwirkungen, welche besonderes häufig in Zusammenhang mit antiretroviralen Medikamenten auftreten, dar.
- Neuropsychiatrische Ereignisse: es lag ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Rilpivirin vor (OR [95%-KI]: 0,48 [0,36; 0,64]).
- Neurologische Ereignisse: es lag ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Rilpivirin vor (OR [95%-KI]: 0,43 [0,32; 0,58]).
- Haut-Ereignisse: es lag ein statistisch signifikanter Vorteil von Rilpivirin vor (OR [95%-KI]: 0,48 [0,25; 0,91]), das Ergebnis ist aber aufgrund von erhöhter Heterogenität (Heterogenitätstest: $p=0,10$; $I^2=56\%$) nicht aussagekräftig.

Die statistische Signifikanz der Interaktionstests zu Neuropsychiatrischen Ereignissen ($p=0,02$) und zu Psychiatrischen Ereignissen ($p=0,03$) zeigte Belege für Effektmodifikationen durch die *Backbone*-Therapie an: Neuropsychiatrischen Ereignissen: OR [95%-KI] für Truvada: 0,45 [0,32; 0,63], OR [95%-KI] für Combivir: 0,41 [0,23; 0,73] und OR [95%-KI] für Kivexa: 2,75 [0,76; 9,95]; Psychiatrischen Ereignissen: OR [95%-KI] für Truvada: 0,72

[0,50; 1,05], OR [95%-KI] für Combivir: 0,69 [0,30; 1,58] und OR [95%-KI] für Kivexa: 6,00 [1,34; 26,81].

Im Endpunkt „Virologisches Versagen (Resistenzen)“ wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Rilpivirin und Efavirenz beobachtet. Der Interaktionstest ergab ein statistisch signifikantes Ergebnis ($p=0,11$; $I^2=55,6\%$). Die Gesamtschätzer für die *Backbone*-Therapie Subgruppen waren: OR [95%-KI] für Truvada: 1,73 [0,76; 3,97], OR [95%-KI] für Combivir: 0,18 [0,02; 1,58] und OR [95%-KI] für Kivexa: 0,38 [0,03; 4,58]. Daher gibt es hier einen Hinweis auf Effektmodifikation durch die *Backbone*-Therapie.

Hinsichtlich der physischen (MD [95%-KI]: -0,97 [-2,54; 0,59]) und der mentalen Komponenten (MD [95%-KI]: -1,34 [-3,39; 0,71]) des SF-36v2 ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Rilpivirin und Efavirenz.

In den Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (OR [95%-KI]: 1,13 [0,73; 1,75]), schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (OR [95%-KI]: 0,80 [0,46; 1,39]) und der Gesamtrate von Studienabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse (OR [95%-KI]: 0,89 [0,31; 2,54]) und hinsichtlich der Anzahl der Patienten mit psychiatrischen Ereignissen (OR [95%-KI]: 0,82 [0,52; 1,28]) lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Ziel einer antiretroviralen Therapie (ART) ist es, durch die Hemmung der HIV-Replikation infektionsbedingte Symptome zu unterdrücken, die Krankheitsprogression zu vermindern, eine Rekonstitution der zellulären Immunität zu erreichen und die chronische Immunaktivierung mit ihren resultierenden Entzündungsprozessen zu reduzieren. Eine dauerhafte Unterdrückung der Plasmavirämie verzögert oder verhindert die Selektion Wirkstoff-resistenter Mutationen und erhält die CD4-Zellzahl.

ART hat nach und nach dazu beigetragen, die HIV-1-Infektion von einer tödlichen in eine chronische Erkrankung zu wandeln. Es konnte erreicht werden, dass sich der Gesundheitszustand von mit HIV-1 infizierten Patienten signifikant verbessert hat, die Progressionsgeschwindigkeit der HIV-1-Infektion zu Aids verlangsamt werden konnte und die mit Aids assoziierte Komorbidität und Mortalität deutlich gesunken und somit die Lebenserwartung deutlich gestiegen ist.

Gemäß Therapieempfehlungen wird zu einem möglichst frühen Zeitpunkt mit einer ART begonnen. Die zuverlässige Einnahme der Medikation (Adhärenz) wird dabei als wesentlich für den Therapieerfolg angesehen. Entscheidend für eine hohe Adhärenz ($\geq 95\%$ der Tagesmedikation) sind die Komplexität des Arzneimittelregimes, unerwünschte Ereignisse und etwaige Einschränkungen in den Essgewohnheiten.

Die verwendeten Endpunkte sind valide und patientenrelevant. Der direkte Zusammenhang einer Verringerung der Viruslast, gemessen als HIV-1-RNA im Blutplasma, mit einem verzögerten Eintritt von Aids und/oder Tod, wurde in einer Meta-Analyse von 18 klinischen

Studien und über 5.000 Patienten nachgewiesen. Die Viruslast ist somit direkt patientenrelevant im Sinne der damit verbundenen Morbidität und Transmissionsrisiken und stellt außerdem einen validen Surrogatendpunkt für weitere patientenrelevante Endpunkte (Morbidität: Aids-definierende Ereignisse, und Mortalität: Tod) dar. Entsprechend fordern die Zulassungsbehörden die Verwendung dieses Parameters als Endpunkt in klinischen Studien zur Wirksamkeit und Verträglichkeit antiretroviraler Therapien. Durch die Erfassung unerwünschter Ereignisse wird die Verträglichkeit des Arzneimittels gemessen, weswegen dieser Endpunkt als patientenrelevant eingestuft wird.

Die Bewertung des therapeutisch bedeutsamen Nutzens und Zusatznutzens von Rilpivirin bei der Behandlung einer HIV-1-Infektion bei antiretroviral nicht vorbehandelten Erwachsenen mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml beruht daher auf Endpunkten, die widerspiegeln, wie virologisch wirksam das zu bewertende Arzneimittel ist, wie der Patient sich bei der Behandlung mit diesem Medikament fühlt und wie sicher und verträglich das zu bewertende Arzneimittel ist.

Aufgrund der folgenden Endpunktergebnisse ergibt sich ein Beleg für einen Zusatznutzen von Rilpivirin gegenüber Efavirenz:

Rilpivirin zeigt gegenüber Efavirenz in jedem der Endpunkte unerwünschte Ereignisse“ (inklusive schwerwiegende Ereignisse und Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse), virologisches Versagen (Wirksamkeit und Resistenzen) und Lebensqualität einen zumindest äquivalenten Nutzen. Hinsichtlich von vier Endpunkten, nämlich virologisches Ansprechen, Vermeidung neuropsychiatrischer Ereignisse, neurologischer Ereignisse und Hautausschlägen lässt sich ein Zusatznutzen von Rilpivirin belegen. Das Ausmaß dieses Zusatznutzens ist im Falle der neuropsychiatrischen Ereignisse, der neurologischen Ereignisse und der Hautausschläge als beträchtlich einzustufen. Die Ergebnisse zu diesen Endpunkten zeigen, dass Rilpivirin einen hohen Beitrag leistet, den durch die zweckmäßige Vergleichstherapie ausgelösten Schaden zu vermindern; dies ist in hohem Maße patientenrelevant. So wurde z. B. in einer Patientenpräferenzstudie gezeigt, dass gerade die Vermeidung von Schlafstörungen in den Augen der Patienten eine besonders wichtige Anforderung an eine HIV-Therapie ist. Eine weitere aktuelle Präferenzstudie aus Deutschland kam zu dem Ergebnis, dass das wichtigste Therapieziel für Patient und Behandler ist, dass dem Patienten die HIV-Infektion nicht anzumerken ist, sodass hier z. B. auch die Vermeidung von Hautausschlägen von besonderer Bedeutung sein kann. Eine kleine Tablettengröße, wie bei Rilpivirin (6,4 mm), kann dieses Behandlungsziel zusätzlich unterstützen.

Insgesamt ist die Verträglichkeit von Rilpivirin im Vergleich zu Efavirenz höher einzuschätzen. Aus der Gesamtschau der Ergebnisse zum Nutzen und Zusatznutzen ergibt sich ein Zusatznutzen von Rilpivirin gegenüber Efavirenz, der insgesamt als „gering“ eingestuft wird (vier Endpunkte mit positivem Zusatznutzen zwischen gering und beträchtlich, kein zusätzlicher Schaden). Rilpivirin deckt somit den therapeutischen Bedarf nach einer zusätzlichen Behandlungsmöglichkeit mit vergleichbarer bzw. gering besserer Wirksamkeit, aber einem besseren Verträglichkeitsprofil, auch im Hinblick auf eine Anwendung über einen langen Zeitraum. Rilpivirin stellt damit einen nächsten Schritt im

Zuge der kontinuierlichen Verbesserung der Therapie der HIV-Infektion dar. In §5 Abs. 7 der Verfahrensordnung zur Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35a SGB V wird ein „geringer Zusatznutzen“ als vorliegend angesehen, wenn „eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens“ erreicht wird. Die Gesamtschau des nachgewiesenen Zusatznutzens lässt sich am ehesten als moderate Verbesserung der bisher vorliegenden therapeutischen Optionen in der Zielpopulation kennzeichnen und damit als insgesamt „geringer Zusatznutzen“, auch wenn in einzelnen Endpunkten aufgrund des Ausmaßes der erreichten Verbesserung durchaus von einem beträchtlichen Zusatznutzen gesprochen werden kann.

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 Untersuchung ist der Nachweis des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Rilpivirin zur Behandlung von Infektionen mit humanem Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml im Vergleich zu Efavirenz im Rahmen einer HIV-Therapie jeweils in Kombination mit Tenofovir/Emtricitabin (TRUVADA[®]), Abacavir/Lamivudin (KIVEXA[®]) oder Zidovudin/Lamivudin (COMBIVIR[®]). Die Nutzenbewertung erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte auf der Basis von randomisierten kontrollierten Studien (RCT).

Populationen

Die für die Nutzenbewertung betrachtete Zielpopulation definiert sich als antiretroviral nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit einer HIV-1-Infektion und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml.

Intervention und Vergleichstherapie

Die zu bewertende Intervention ist Rilpivirin (EDURANT[®]). Rilpivirin wird als Filmtablette in der Dosis von 25 mg einmal täglich oral in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln („Backbone“) gegeben.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist Efavirenz (SUSTIVA[®]) in der zugelassenen Dosis (600 mg einmal täglich) in Kombination mit Tenofovir/Emtricitabin (TRUVADA[®]) oder

Abacavir/Lamivudin (KIVEXA[®]). Die gewählte Vergleichstherapie entspricht der Festlegung des G-BA vom 22.11.2011. Ergebnisse zur Kombination mit Zidovudin/Lamivudin (COMBIVIR[®]) werden zusätzlich dargestellt.

Patientenrelevante Endpunkte

Für die Nutzenbewertung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte berücksichtigt:

- Verringerung der Viruslast unter die Nachweisgrenze
- Virologisches Versagen (Wirksamkeit)
- Virologisches Versagen (Resistenzen)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)
- Unerwünschte Ereignisse
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Todesfälle
- Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (*Adverse Events of Special Interest, AESI*)
 - Haut-Ereignisse
 - Hautausschläge
 - Neuropsychiatrische Ereignisse
 - Neurologische Ereignisse
 - Psychiatrische Ereignisse

Studientypen

RCT liefern für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention die zuverlässigsten Ergebnisse, weil sie, sofern methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt, die geringste Ergebnisunsicherheit aufweisen.

Da sowohl die angeführten Zielkriterien als auch die zu untersuchenden Interventionen im Rahmen von RCT untersucht werden können, flossen in die Nutzenbewertung ausschließlich RCT ein.

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.

Die Selektionskriterien grenzen die einzuschließenden Studien in Bezug auf folgende Kriterien ein: Population, Intervention, *Outcome* und Studiendesign (Studientyp und Studiendauer).

Die zu bewertende Intervention ist Rilpivirin in der zugelassenen Dosierung (25 mg täglich) in Kombination mit Tenofovir/Emtricitabin, Abacavir/Lamivudin oder Zidovudin/Lamivudin. Die Vergleichsintervention ist Efavirenz, ebenfalls in der zugelassenen Dosierung (600 mg täglich) und in Kombination mit Tenofovir/Emtricitabin, Abacavir/Lamivudin oder Zidovudin/Lamivudin. In der Nutzenbewertung wurden Studien mit antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer HIV-1-Infektion mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml anhand patientenrelevanter Endpunkte ausgewertet.

Tabelle 4-1: Einschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien in die Nutzenbewertung

Kategorie	Einschlusskriterien
Population (P)	Antiretroviral nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit einer HIV-1-Infektion mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml
Intervention (I)	Rilpivirin 25 mg einmal täglich in Kombination mit Tenofovir/Emtricitabin, Abacavir/Lamivudin oder Zidovudin/Lamivudin
Kontrollgruppe (C)	Efavirenz 600 mg einmal täglich in Kombination mit Tenofovir/Emtricitabin, Abacavir/Lamivudin oder Zidovudin/Lamivudin
Endpunkte (O)	Mindestens einer der patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet: <ul style="list-style-type: none"> • Verringerung der Viruslast unter die Nachweisgrenze • Virologisches Versagen (Wirksamkeit und/oder Resistenz) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Todesfälle • Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse • Haut-Ereignisse • Hautausschläge • Neuropsychiatrische Ereignisse • Neurologische Ereignisse • Psychiatrische Ereignisse
Studientyp	RCT (Phase II oder III)
Studiendauer	Mindestbeobachtungsdauer 48 Wochen
Publikationstyp	Vollpublikation oder Bericht in Deutsch oder Englisch verfügbar, der den Kriterien des CONSORT Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht Doppelpublikationen ohne relevante Zusatzinformation werden ausgeschlossen

Gemäß IQWiG reicht es für das Einschlusskriterium bezüglich Population aus (1), „wenn bei mindestens 80% der in der Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten dieses Kriterium erfüllt ist. Liegen für solche Studien entsprechende Subgruppenanalysen vor, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen das Einschlusskriterium bezüglich Population bei weniger als 80% der in der Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten erfüllt ist, werden nur dann eingeschlossen, wenn entsprechende Subgruppenanalysen vorliegen oder wenn hinreichend sicher plausibel oder nachgewiesen ist, dass die in dieser Studie gewonnenen Ergebnisse auf die Zielpopulation der systematischen Übersicht anwendbar sind.“

Begründung der Wahl der Selektionskriterien:

Die Wahl der Selektionskriterien für die Studienpopulation ergibt sich aus der Zielpopulation, für die Rilpivirin zugelassen ist (2). Die Kontrollgruppe entspricht der zweckmäßigen Vergleichstherapie, die vom G-BA festgelegt wurde (3). Ergebnisse zur Kombination mit

Zidovudin/Lamivudin (COMBIVIR®) werden dabei zusätzlich dargestellt. Die Endpunkte stellen in der Indikation etablierte patientenrelevante Endpunkte dar (siehe dazu die Abschnitte 4.2.5.2 und 4.5.4). Da diese Endpunkte alle im Rahmen von RCT beurteilt werden können, schränkt das Einschlusskriterium die Nutzenbewertung auf RCT ein. Die Mindeststudiendauer von 48 Wochen scheint angesichts patientenrelevanter Endpunkte, wie z. B. dem virologischen Versagen aufgrund von Resistenzen, adäquat, um zuverlässige Ergebnisse zum Vergleich beider Interventionen zu erlangen.

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.

Für das zu bewertende Arzneimittel Rilpivirin wurde eine Zulassung in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wurde, am 20.05.2011 (USA) erteilt, also innerhalb von 12 Monaten vor dem Zeitpunkt der Dossiereinreichung. Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Rilpivirin ist daher nicht erforderlich.

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.

Um sicherzustellen, dass alle verfügbaren Studiendaten über Rilpivirin für die Bewertung berücksichtigt werden, wurde eine Studienregistersuche in den medizinischen Studienregistern *ClinicalTrials.gov*, *clinicalstudyresults.org* und *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* (ICTRP) der *World Health Organization* (WHO) anhand spezifischer Suchkriterien nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien mit Rilpivirin durchgeführt. Wo möglich, wurde die Suche auf RCT der Phasen II, III oder IV beschränkt.

Die detaillierte Suchstrategie, das Datum der Suche und die Ergebnisse sind in Anhang 4-B dokumentiert. Weitere Einschränkungen als die in der jeweiligen Suchstrategie genannten wurden nicht vorgenommen.

Über ICTRP unter <http://apps.who.int/trialsearch/> werden aktuelle Daten von den Datenbanken *Australian New Zealand Clinical Trials Registry* und *ClinicalTrials.gov* abgerufen. Zusätzlich werden alle 4 Wochen Daten aus den Datenbanken *Chinese Clinical Trial Registry*, *Clinical Trials Registry India*, *Clinical Research Information Service Korea*, *German Clinical Trials Register*, *Iranian Registry of Clinical Trials*, *Japan Primary Registries Network*, *Pan African Clinical Trial Registry*, *Sri Lanka Clinical Trials Registry* und *The Netherlands National Trial Register* eingespeist, was den Zugriff auf alle aktuellen Daten aus weltweit zugänglichen Studienregistern gewährleistet.

Das Studienregister des pharmazeutischen Unternehmers wurde nicht durchsucht, da sich der pharmazeutische Unternehmer verpflichtet, alle klinischen Studien in den oben erwähnten öffentlich verfügbaren Studienregistern zu registrieren.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Die Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in Abschnitt 4.2.3.3 beschriebenen Recherche (eine bibliographische Literaturrecherche gemäß Abschnitt 4.2.3.2 zu Rilpivirin ist nicht erforderlich) wurde von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt. Dabei wurden anhand der in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien systematisch alle identifizierten Studien hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Diskrepanzen wurden gegebenenfalls durch Diskussion zwischen den Reviewern aufgelöst.

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 jeder der eingeschlossenen Studien wurde bewertet. Sowohl allgemeine (endpunktübergreifende) als auch endpunktspezifische Gesichtspunkte wurden untersucht. Bei Verzerrungen auf Endpunktebene wurde jeder Endpunkt getrennt betrachtet. Im Falle mehrerer Operationalisierungen pro Endpunkt wurde das Verzerrungspotenzial für jede Operationalisierung getrennt bewertet. Entsprechend den oben angeführten Vorgaben und anhand der Vorgaben in den Bewertungsbögen in Anhang 4-G wurden folgende Aspekte bei der Bewertung berücksichtigt:

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des Behandlers
- Ergebnigesteuerte Berichterstattung

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des *Intention-to-treat* (ITT)-Prinzips
- Ergebnigesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte: Behandlung fehlender Werte und Drop-outs

Die Bewertungen des Verzerrungspotenzials der Einzelstudien wurden tabellarisch zusammengefasst. Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, 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. Studien, deren Verzerrungspotenzial als „hoch“ eingestuft wurden, wurden nicht von einer quantitativen Zusammenfassung (Meta-Analyse) und der Nutzenbewertung ausgeschlossen; im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse wurde die Robustheit der vorher gewonnenen Resultate in Bezug auf den Ausschluss dieser Studien evaluiert.

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise erfolgte auf der Basis der für die Studie vorhandenen Datenquelle (Studienberichte, Publikation, *Post-hoc*-Analysen für Subgruppen, etc.) anhand der Vorgaben der Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten (Anhang 4-G). Die Bewertung wurde durch eine zweite Person überprüft.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Im vorliegenden Dossier wurden die in die Bewertung einfließenden Studien anhand von Design-Charakteristika (Studiendesign, Studiendauer, Zahl der randomisierten Patienten, Ort und Zeitraum der Studiendurchführung, Interventionen, primäres Zielkriterium und relevante sekundäre Zielkriterien) beschrieben. Die Beschreibung der Design-Charakteristika deckte die im CONSORT-Statement angegebenen Items 2b bis 14 ab. Darüber hinaus wurde der Patientenfluss in den Einzelstudien mithilfe der Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

Benennen Sie die Patientencharakteristika und Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind.

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.

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.

Für jede der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien wurde die untersuchte Studienpopulation charakterisiert. Hierfür wurden die Studienpopulationen der Einzelstudien sowohl hinsichtlich ihrer demographischen Zusammensetzung als auch hinsichtlich ihrer Krankheitsschwere charakterisiert. Demographische Charakteristika umfassten das Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht und die ethnische Zugehörigkeit der Patienten. Als krankheitsbeschreibende Faktoren wurden BMI, Dauer der HIV-Infektion, Anzahl der Viruskopien im Blutplasma, CD4-Zellzahlen und CDC-Klassifikation betrachtet. Darüber hinaus wurde der Patientenfluss in den einzelnen Studien berichtet. Die Anzahl der Patienten, die die Studie vorzeitig abgebrochen hatten, wurde mit Angabe der Gründe für den Abbruch dargestellt.

Die Ergebnisse der Einzelstudien wurden hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte berichtet und gegenübergestellt. Als patientenrelevant wurden folgende Endpunkte betrachtet:

- Verringerung der Viruslast unter die Nachweisgrenze
- Virologisches Versagen (Wirksamkeit)
- Virologisches Versagen (Resistenzen)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)
- Unerwünschte Ereignisse
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Todesfälle
- Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (*Adverse Events of Special Interest, AESI*). Beide bisher für die Initialtherapie zugelassenen NNRTIs (Nevirapin und Efavirenz) sind vor allem zu Therapiebeginn mit „typischen“ Nebenwirkungen assoziiert. Für Efavirenz und Nevirapin sind dies Haut-Ereignisse, die vor allem unter Nevirapin bis hin zu Stevens-Johnson-Syndrom oder toxischer epidermaler Nekrolyse reichen können (4). Für Efavirenz sind dies neben leichten und mittelschweren Hautausschlägen vor allem ZNS-Symptome, darunter Berichte über Depressionen, Wahnvorstellungen und abnorme Träume sowie Suizidgedanken und vollendeten Suizid (5).
 - Haut-Ereignisse
 - Hautausschläge
 - Neuropsychiatrische Ereignisse
 - Neurologische Ereignisse

– Psychiatrische Ereignisse

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

Mit der Entwicklung effektiver antiretroviraler Therapien (ART) und den damit einhergehenden großen Therapieerfolgen wurde die Erhebung direkt patientenrelevanter Endpunkte wie Morbidität (inklusive Aids und opportunistische Infektionen) und Mortalität in klinischen Studien zur Bestimmung der Wirksamkeit zunehmend unpraktikabel: Moderne antiretrovirale Medikamente verlangsamten das Fortschreiten einer HIV-Infektion zur Aids-Erkrankung in einem Ausmaß, das die Erhebung dieser Parameter in klinischen Studien durch die dadurch notwendige lange Nachbeobachtungsdauer praktisch ausschließt (6, 7). In der ART bilden die Anzahl von CD4-Zellen im peripheren Blut und vor allem die Viruslast, d. h. der direkte quantitative Nachweis des viralen Genoms im peripheren Blut, die klinische Wirksamkeit eines antiretroviralen Medikaments mit einem hohen Vorhersagewert ab. Eine Senkung der Viruslast (im Idealfall bis unter die Nachweisgrenze) führt unabhängig von der jeweils gewählten Initialtherapie zu einem Anstieg der CD4-Zellzahl, der sich über Jahre hinaus (ggf. bis in den Normbereich) fortsetzen kann. So zeigen die Daten verschiedener Kohorten-Studien, dass dank der ART die zusätzliche, erwartete Lebenserwartung eines HIV-Patienten bis zu 49 Jahre beträgt (8, 9), sodass heute die totale Lebenserwartung eines HIV-Patienten bei 69 bis 71,5 Jahre liegt (8, 10).

Der direkte Zusammenhang einer Verringerung der Viruslast, gemessen als HIV-1 RNA im Blutplasma, mit verbesserten klinischen Ergebnissen (verzögerter Eintritt von Aids und/oder Tod) wurde in einer Meta-Analyse von insgesamt 18 RCT und über 5.000 Patienten nachgewiesen (11). Dabei wurde gezeigt, dass eine stärkere Verringerungen der Viruslast mit einem geringeren Risiko einer Krankheitsprogression zusammenhängt. Außerdem wurde gezeigt, dass weniger klinische Ereignisse (Aids-definierende Ereignisse oder Tod) eintraten, je geringer die Viruslast der Patienten war (siehe Abschnitt 4.5.4 für eine detailliertere Beschreibung). Demnach kann die Viruslast zur Bewertung des Ansprechens auf eine ART (12) sowie zur Prognose der Krankheitsprogression (13, 14) herangezogen werden. Der Endpunkt „Viruslast“ ist somit direkt patientenrelevant im Sinne der damit verbundenen Morbidität und Transmissionsrisiken und kann außerdem als valider Endpunkt für weitere patientenrelevante Endpunkte (Morbidität: Aids-definierende Ereignisse, und Mortalität: Tod) herangezogen werden. So wurde in der HPTN 052 Studie in 1763 Paaren gezeigt, dass ein früher Therapiebeginn das Risiko, andere anzustecken, um 96% senken kann (15). Entsprechend fordern deutsche und internationale Leitlinien und Zulassungsbehörden die Verwendung dieses Parameters als Endpunkt in klinischen Studien zur Wirksamkeit und Verträglichkeit antiretroviraler Therapien (16-19).

Auch die Vergleichstherapie Efavirenz wurde auf Grundlage der Verringerung der Viruslast bis unter die Nachweisgrenze und erhöhte CD4-Lymphozytenzahlen zugelassen (5).

In den drei RCT, die in die Bewertung eingeschlossen wurden, wurde die Veränderung der CD4-Zellzahl als sekundärer Endpunkt bestimmt (20-22). Die CD4-Zellzahl stellt ein

weiteres Surrogat für Morbidität und Mortalität dar (16-19). Da aber dieser klinische Endpunkt durch die Viruslast hinreichend beschrieben wird, wurde die CD4-Zellzahl nicht in der Zusatznutzenbewertung betrachtet. Die Ergebnisse zur CD4-Zellzahl waren in den RCT für Rilpivirin und Efavirenz äquivalent (20-22).

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

Der Parameter „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ wurde in die Nutzenbewertung einbezogen, sofern er mithilfe eines etablierten und validierten Instruments, wie etwa dem Fragebogen SF-36v2 (23, 24), erhoben wurde. Als Messinstrument gesundheitsbezogener Lebensqualität misst er in acht Dimensionen (Körperliche Funktionsfähigkeit, Körperliche Rollenfunktion, Körperliche Schmerzen, Allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, Soziale Funktionsfähigkeit, Emotionale Rollenfunktion und Psychisches Wohlbefinden) direkt das subjektive Befinden des Patienten und evaluiert direkt seine körperliche, soziale oder emotionale Funktionsfähigkeit, sowie sein physisches und psychisches Wohlbefinden. Die Ergebnisse des SF-36v2 sind somit als patientenrelevant zu betrachten.

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

Darüber hinaus wurden unerwünschte Ereignisse, die sowohl aufgrund der Grunderkrankung als auch für Arzneimittel der betrachteten Produktklasse relevant sind, im Rahmen der Nutzenbewertung betrachtet. Diese unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (*Adverse Events of Special Interest*, AESI) umfassen:

- Ereignisse, die die Haut betreffen: bestimmte Haut-Ereignisse werden häufig im Zusammenhang mit NNRTIs beobachtet. Hautausschläge wurden hier getrennt von anderen Haut-Ereignissen betrachtet.
- Neuropsychiatrische und neurologische Ereignisse: bestimmte neurologische Ereignisse werden häufig im Zusammenhang mit Efavirenz beobachtet und wurden deshalb in den klinischen Studien mit Rilpivirin monitoriert.
- Psychiatrische Ereignisse: bestimmte psychiatrische Ereignisse werden häufig im Zusammenhang mit NNRTIs beobachtet.

Diese Parameter reflektieren die therapieassoziierte Komorbidität der Patienten und sind somit patientenrelevant, denn sie können bei Auftreten mit einer Therapieumstellung auf ein möglicherweise weniger Adhärenz-förderliches Regime oder einen Therapieabbruch durch den Patienten einhergehen. Beides kann zu einem erhöhten Risiko für ein virologisches Versagen führen (16, 17).

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern die vorliegenden Studien dazu geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst werden. Dabei sollen verschiedene Studientypen nicht in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁴ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär anhand des Odds Ratio durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁵ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁶ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Waren die Einzelstudien hinreichend ähnlich in ihrer Fragestellung, in ihren Populations- und Design-Charakteristika und die zu kombinierenden Studienresultate für die einzelnen Endpunkte hinreichend homogen (Test auf Heterogenität), erfolgte die quantitative Zusammenfassung der Studienresultate mittels einer Meta-Analyse.

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

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

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

Die Meta-Analyse wurde mit der Software Review Manager (RevMan, Version 5) durchgeführt. Sofern berichtet, wurden primär die Resultate aus ITT-Analysen kombiniert. Alle Meta-Analysen basieren auf einem Modell mit zufälligen Effekten (REM); Modelle mit festen Effekten (FEM) wurden im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse verwendet. Zur Interpretation der Resultate basierend auf dem REM und dem FEM wurden Maße zur Bewertung und Quantifizierung von Heterogenität (siehe unten) herangezogen. Falls Effektmaße der Einzelstudien nicht verfügbar waren, wurden diese, wenn möglich, aus Angaben aus den Studienberichten berechnet (z. B. *Odds Ratio*).

Für dichotome Endpunkte wurde der Therapieeffekt in der Regel anhand des *Odds Ratio* (OR) zusammengefasst. Gegebenenfalls, z. B. im Falle nicht hinreichend homogener Studienresultate, wurden auch andere Effektmaße berechnet (wie z. B. das relative Risiko (RR)). Risikodifferenzen (RD) wurden für Endpunkte dargestellt, für die in den Primärstudien eine Nicht-Unterlegenheit anhand einer vorgegebenen Nicht-Unterlegenheitsschranke gezeigt werden sollte. Für kontinuierliche Variablen wurden Mittelwertdifferenzen oder standardisierte Mittelwertdifferenzen (Hedges' g) berechnet. Zur Abschätzung der klinischen Relevanz wurde neben der Betrachtung der Größe des Punktschätzers die Lage des Konfidenzintervalls in Bezug auf eine Irrelevanzgrenze herangezogen. Dieses Verfahren ist äquivalent zum Testen verschobener Nullhypothesen, wenn man verlangt, dass das gesamte Konfidenzintervall auf der richtigen Seite der Irrelevanzgrenze liegt (25). Zur Herleitung der Irrelevanzgrenzen für den Gruppenunterschied δ_i wurde das vom IQWiG für psychometrische Skalen vorgeschlagene Verfahren verwendet, in dem man δ_i durch eine hypothetische Fallzahlberechnung aus einer (validierten) *Minimal Clinical Important Difference* (MCID) approximieren kann („ersetze δ_r durch MCID und approximiere δ_i mit dem vorgeschlagenen Verfahren“) (25). Zusätzlich und insbesondere falls kein validierter MCID vorhanden ist, wurde die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) und die Lage des Konfidenzintervalls bezogen auf die Irrelevanzgrenze 0,2 betrachtet.

Die zusammenfassende Darstellung der Resultate der Einzelstudien sowie eine visuelle Einschätzung möglicher Heterogenität der Studienergebnisse erfolgte mit Hilfe eines *Forest Plots*, in dem die Therapieeffekte der Einzelstudien (sowie ein zusammenfassender Effektschätzer – im Fall hinreichender Homogenität) mit dem entsprechenden Konfidenzintervall abgetragen werden.

Die quantitative Untersuchung der statistischen Heterogenität erfolgte mit Hilfe eines statistischen Heterogenitätstests (Q-Statistik, p-Wert) und der Berechnung der I^2 -Statistik (Higgins, 2003). Wegen der geringen *Power* des Tests wurde 0,2 als Signifikanzniveau verwendet, um statistische Heterogenität festzustellen. Für die I^2 -Statistik gelten die im Cochrane-Handbuch (26) beschriebenen Grenzwerte für Heterogenität (>50% indiziert erhebliche Heterogenität). War die statistische Heterogenität nicht bedeutsam, d. h. $p > 0,2$ (Heterogenitätstest), so wurde ein zusammenfassender Schätzer berechnet. Im Fall erheblicher Heterogenität wurden in der Regel keine zusammenfassenden Schätzer berechnet; mögliche Ursachen der Heterogenität wurden mittels Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen untersucht. Waren Gesamtschätzer aufgrund heterogener Studienlage und nicht

gleichgerichteter Effekte nicht interpretierbar, so wurden sie nicht in die Nutzenbewertung einbezogen. Im Falle gleichgerichteter Effekte und statistisch signifikanter Ergebnisse in mindestens zwei dieser Studien wurde der Gesamtschätzer für die Nutzenbewertung herangezogen, wenn die Studien ein Gesamtgewicht von mindestens 80% am Gesamtschätzer hatten.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse von Meta-Analysen sollten für folgende Faktoren durchgeführt werden:

- Qualität / Verzerrungspotenzial der Einzelstudien (Welchen Effekt hat der Ausschluss von Studien, bei denen das Verzerrungspotenzial als „hoch“ eingestuft wurde?)
- Modellwahl bei der Meta-Analyse (FEM statt REM)
- Wahl des Effektmaßes (RR statt OR, standardisierte Mittelwertdifferenz statt Mittelwertdifferenz)

Neben den Sensitivitätsanalysen, bei denen die Robustheit der Ergebnisse bei Variation meta-analytischer Methodik untersucht wurde, wurden auch studienspezifische Sensitivitätsanalysen (z. B. Variation in der Handhabung fehlender Werte) adressiert.

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.

Die oben angegebene primäre Analyse wurde zusätzlich für folgende Subgruppen durchgeführt, um zu überprüfen, ob der Therapieeffekt über die Subgruppen hinweg konstant ist oder ob es Hinweise für eine Effektmodifikation gibt. Datenquellen für Subgruppenresultate waren Subgruppenanalysen aus Studienberichten und Publikationen sowie *post-hoc* Analysen. Folgende Subgruppen wurden getrennt betrachtet:

- Geschlecht (Männer/Frauen)
- Alter (≤ 55 Jahre versus > 55 Jahre, ≤ 65 Jahre versus > 65 Jahre)
- Faktoren, die durch das Design vorgegeben (z. B. stratifizierte Randomisierung) oder *a priori* definiert waren
- Viruslast zu Beginn der Studie (≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml)
- *Backbone*-Therapie

Möglicherweise variierende Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen wurden mittels Interaktionstests bewertet. Im Falle signifikanter Interaktionen (Signifikanzniveau 0,2) wurden Meta-Analysen getrennt für die entsprechenden Subgruppen durchgeführt. Falls kein Hinweis auf eine signifikante Interaktion zwischen Behandlung und dem subgruppenbildenden Faktor bestand, wurden keine nach Subgruppen getrennten Meta-Analysen durchgeführt. Meta-Regressionen wurden bei geringer Studienzahl (<5) nicht durchgeführt.

Die Betrachtung der Subgruppen bezüglich der Viruslast zu Beginn der Studie ist von besonderer Bedeutung. Die Subgruppe der Patienten mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml bildet den Zulassungsstatus des Arzneimittels ab. Die Darstellung der Ergebnisse dieser Subpopulation bildet somit den Schwerpunkt der Nutzenbewertung.

Die Trennpunkte für die Subgruppen, bei denen der subgruppenbildende Faktor ein quantitatives Merkmal war, wie z. B. Alter oder Viruslast, sind wie folgt begründet: Der Trennpunkt für die Subgruppe bzgl. Viruslast ist durch die Einschränkung der Population gemäß Zulassung bedingt (siehe oben). Die weiteren Kategorisierungen der Viruslast innerhalb der Gruppe der Patienten mit einer Viruslast > 100.000 Kopien erfolgte gemäß der in den Studienprotokollen festgelegten Kategorisierung. Die Alterskategorisierung (≤ 55 Jahre versus > 55 Jahre, ≤ 65 Jahre versus > 65 Jahre) wurden im Statistischen Analyseplan *a priori* festgelegt. Die Angemessenheit dieses Trennpunktes von 65 Jahren ist in der Indikation HIV-Infektion allerdings allgemein fragwürdig.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist 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.

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

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.

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.

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

- *Genauere 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.*

Die Nutzenbewertung von Rilpivirin ist anhand von direkt vergleichenden RCT gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie möglich. Daher wurden keine indirekten Vergleiche angestellt und dementsprechend ist die Beschreibung der Methodik eines indirekten Vergleichs nicht notwendig.

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).

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

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

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.

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
R278474-C201	ja	abgeschlossen	7 Tage	Rilpivirin-Monotherapie: Rilpivirin 25 mg Rilpivirin 50 mg Rilpivirin 100 mg Rilpivirin 150 mg Placebo
R278474-C202	ja	abgeschlossen	7 Tage	Rilpivirin-Monotherapie: Rilpivirin 25 mg Rilpivirin 50 mg Rilpivirin 150 mg
TMC278-C204	ja	abgeschlossen laufend	96 Wochen <i>Open-label</i> : bis zu 244 Wochen	Rilpivirin 25 mg Rilpivirin 75 mg Rilpivirin 150 mg Efavirenz 600 mg jeweils in Kombination mit Tenofovir/ Emtricitabin oder Zidovudin/ Lamivudin
TMC278-TiDP6-C209	ja	abgeschlossen	96 Wochen	Rilpivirin 25 mg Efavirenz 600 mg jeweils in Kombination mit Tenofovir/ Emtricitabin
TMC278-TiDP6-C215	ja	abgeschlossen	96 Wochen	Rilpivirin 25 mg Efavirenz 600 mg jeweils in Kombination mit Tenofovir/ Emtricitabin, Abacavir/ Lamivudin oder Zidovudin/ Lamivudin

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.

Der Studienstatus der Studien ist auf dem Stand des 09.01.2012.

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
R278474-C201	Rilpivirin-Monotherapie
R278474-C202	Rilpivirin-Monotherapie in antiretroviral vorbehandelten Patienten

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.

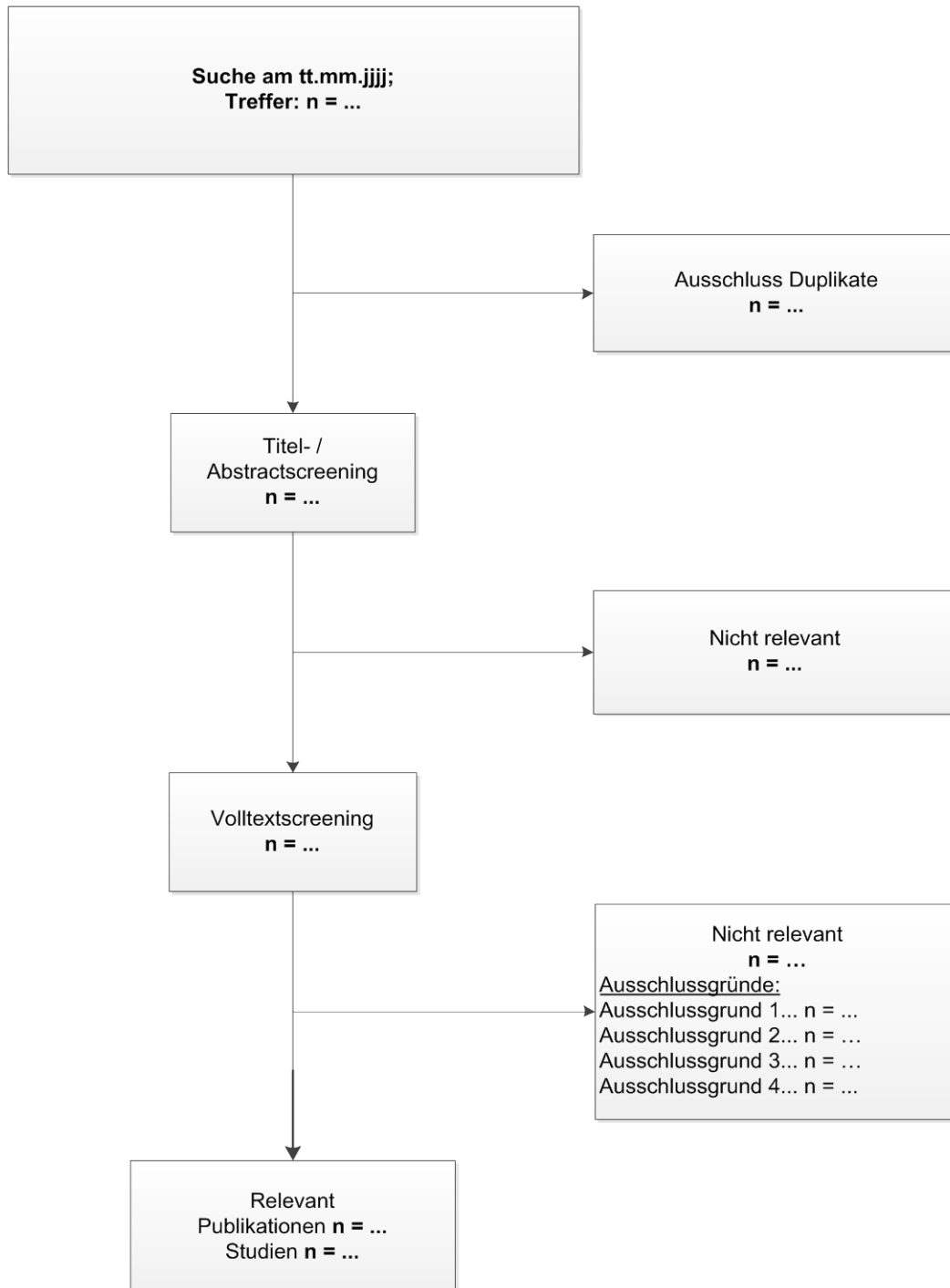


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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-C204	clinicaltrials.gov [NCT00110305], ICTRP [NCT00110305]	ja	n. d.
TMC278-TiDP6- C209	clinicaltrials.gov [NCT00540449], ICTRP [NCT00540449]	ja	n. d.
TMC278-TiDP6- C215	clinicaltrials.gov [NCT00543725], ICTRP [NCT00543725]	ja	n. d.
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						
Nicht zutreffend						
aktivkontrolliert, Efavirenz						
TMC278-C204	ja	ja	nein	ja (20, 27)	ja (clinicaltrials.gov [NCT00110305], ICTRP [NCT00110305])	ja (28)
TMC278-TiDP6-C209	ja	ja	nein	ja (21, 29)	ja (clinicaltrials.gov [NCT00540449], ICTRP [NCT00540449])	ja (30)
TMC278-TiDP6-C215	ja	ja	nein	ja (22, 31)	ja (clinicaltrials.gov [NCT00543725], ICTRP [NCT00543725])	ja (32)
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.						

Im Folgenden werden die Studien TMC278-C204, TMC278-TiDP6-C209 und TMC278-TiDP6-C215 aus Übersichtlichkeitsgründen durch C204, C209 und C215 abgekürzt.

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.

In den folgenden Tabellen finden sich Angaben zum Design (Tabelle 4-6), zu den Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-7) sowie zu den untersuchten Populationen (Tabelle 4-8) der drei in die Bewertung des Nutzens von Rilpivirin eingeschlossenen RCT.

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

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
C204	RCT, partiell verblindet (Verblindung nur für die Rilpivirin-Arme), aktivkontrolliert	Antiretroviral nicht vorbehandelte erwachsene HIV-1-infizierte Patienten	Rilpivirin 25 mg (n=93) Rilpivirin 75 mg (n=95) Rilpivirin 150 mg (n=91) Efavirenz 600 mg (n=89) jeweils in Kombination mit Tenofovir/Emtricitabin oder Zidovudin/Lamivudin	<i>Screening:</i> 4 Wochen Behandlung: 96 Wochen <i>Follow-up:</i> 4 Wochen <i>Open-label</i> Behandlung: 144 Wochen	International Woche 48 <i>Cut-</i> <i>off:</i> 6/2005 – 10/2006 Woche 96 <i>Cut-</i> <i>off:</i> 6/2005 – 10/2007	Primärer Endpunkt: Virologisches Ansprechen Sekundäre Endpunkte: Virologisches Versagen (Wirksamkeit) Virologisches Versagen (Resistenzen) Unerwünschte Ereignisse
C209	RCT, doppelblind, parallel, aktivkontrolliert	Antiretroviral nicht vorbehandelte erwachsene HIV-1-infizierte Patienten	Rilpivirin 25 mg (n=346) Efavirenz 600 mg (n=344) jeweils in Kombination mit Tenofovir/Emtricitabin	<i>Screening:</i> 6 Wochen Behandlung: 96 Wochen <i>Follow-up:</i> max. 6 Wochen	International Woche 48 <i>Cut-</i> <i>off:</i> 4/2008 – 2/2010	Primärer Endpunkt: Virologisches Ansprechen Sekundäre Endpunkte: Virologisches Versagen (Wirksamkeit) Virologisches Versagen (Resistenzen) Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2) Unerwünschte Ereignisse
C215	RCT, doppelblind, parallel, aktivkontrolliert	Antiretroviral nicht vorbehandelte	Rilpivirin 25 mg (n= 340) Efavirenz 600 mg (n=	<i>Screening:</i> 6 Wochen Behandlung: 96 Wochen	International Woche 48 <i>Cut-</i> <i>off:</i>	Primärer Endpunkt: Virologisches Ansprechen Sekundäre Endpunkte:

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

erwachsene HIV-1-infizierte Patienten	338) jeweils in Kombination mit Tenofovir/Emtricitabin, Abacavir/Lamivudin oder Zidovudin/Lamivudin	<i>Follow-up:</i> max. 6 Wochen	5/2008 – 1/2010	Virologisches Versagen (Wirksamkeit) Virologisches Versagen (Resistenzen) Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2) Unerwünschte Ereignisse
---	---	------------------------------------	-----------------	--

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

Studie	Rilpivirin	Efavirenz	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
C204	Rilpivirin 25 mg oder Rilpivirin 75 mg oder Rilpivirin 150 mg (verblindet)	Efavirenz 600 mg (offen)	<i>Backbone</i> -Behandlung ^a jeweils: Truvada [®] (300 mg Tenofoviridisoproxilfumarat (TDF) und 200 mg Emtricitabin (FTC)) 1x täglich oder Combivir [®] (300 mg Zidovudin (AZT) und 150 mg Lamivudin (3TC)) 2x täglich
C209	Rilpivirin 25 mg + Placebo für Efavirenz	Efavirenz 600 mg + Placebo für Rilpivirin	<i>Backbone</i> -Behandlung ^a jeweils: Truvada [®] (300 mg Tenofoviridisoproxilfumarat (TDF) und 200 mg Emtricitabin (FTC)) 1x täglich
C215	Rilpivirin 25 mg + Placebo für Efavirenz	Efavirenz 600 mg + Placebo für Rilpivirin	<i>Backbone</i> -Behandlung ^a jeweils: Truvada [®] (300 mg Tenofoviridisoproxilfumarat (TDF) und 200 mg Emtricitabin (FTC)) 1x täglich oder Kivexa [®] /Epzicom ^{®b} (600 mg Abacavir (ABC) und 300 mg Lamivudin (3TC)) 1x täglich oder Combivir [®] (300 mg Zidovudin (AZT) und 150 mg Lamivudin (3TC)) 2x täglich

^a *Backbone*-Behandlung wurde je nach Verfügbarkeit, Standardbehandlung und Zulassung in dem jeweiligen Land als *fixed dose combination* (Truvada[®], Kivexa[®]/Epzicom[®] oder Combivir[®]) oder als separate Komponenten eingenommen.

^b In den USA wird das Kombinationspräparat, bestehend aus 600 mg Abacavir (ABC) und 300 mg Lamivudin (3TC), unter dem Handelsnamen Epzicom[®] vertrieben. Außerhalb der USA wird es unter dem Namen Kivexa[®] vertrieben.

Die folgenden Tabellen geben eine Übersicht über die Charakteristika der in den Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel eingeschlossenen Patientenpopulationen hinsichtlich Alter, Geschlecht und mittlere Dauer HIV-1 Infektion seit Diagnosestellung (Tabelle 4-8), ethnische Zugehörigkeit (Tabelle 4-9), *Baseline*-Charakteristika (Tabelle 4-10), *Baseline*-Viruslast (Tabelle 4-11) und CDC Klassifikation und *Baseline*-CD4-Zellzahlen (Tabelle 4-12).

In Tabelle 4-14 wird das Zuteilungsverhältnis der Studienpopulationen zu den jeweiligen *Backbone*-Therapien dargestellt.

Aufgrund der Datenverfügbarkeit werden die *Baseline*-Charakteristika nur für die Gesamtpopulation dargestellt. Wir nehmen an, dass sich für die Zielpopulation keine wesentlichen Unterschiede ergeben.

Tabelle 4-8: Charakterisierung der Studienpopulationen (Alter, Geschlecht und mittlere Dauer der HIV-1 Infektion seit Diagnosestellung) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) Mittelwert (SD)	Geschlecht w /m (%)	Dauer der HIV-1 Infektion seit Diagnosestellung (Jahre) Mittelwert (SD)
C204 ^s				
Rilpivirin 25 mg	93	36,7 (8,89)	30,1/ 69,9	2,7 (3,8)
Rilpivirin 75 mg	95	36,3 (8,30)	32,6/ 67,4	2,7 (3,7)
Rilpivirin 150 mg	91	35,9 (9,71)	36,3/ 63,7	1,9 (2,4)
Efavirenz	89	35,4 (8,12)	32,6/ 67,4	2,9 (3,7)
C209				
Rilpivirin	346	37,0 (9,68)	22,5/ 77,5	2,7 (3,6)
Efavirenz	344	36,7 (9,51)	20,1/ 79,9	2,5 (3,5)
C215				
Rilpivirin	340	36,3 (9,23)	26,5/ 73,5	2,9 (3,9)
Efavirenz	338	36,3 (9,03)	27,8/ 72,2	2,5 (3,4)

^s Außerhalb der Tabellen zur Charakterisierung der Studienpopulationen wird nur die 25 mg Rilpivirin-Gruppe berücksichtigt, da dies die zugelassene Dosis ist.

SD = Standardabweichung

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen (Ethnische Zugehörigkeit) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	Ethnische Zugehörigkeit (%)				
	Weiß	Schwarz/ Afroamerika- nisch	Asiatisch	Andere	Frage nicht erlaubt [#]
C204 ^s					
Rilpivirin 25 mg	44,1	25,8	19,4	2,2	0,0
Rilpivirin 75 mg	43,2	25,3	16,8	2,1	0,0
Rilpivirin 150 mg	44,0	18,7	22,0	5,5	0,0
Efavirenz	47,2	25,8	14,6	3,4	0,0
C209					
Rilpivirin	61,8	25,7	9,5	2,0	0,9
Efavirenz	59,9	23,3	14,0	1,7	1,2
C215					
Rilpivirin	60,9	22,5	13,3	3,3	0,0
Efavirenz	60,4	22,5	14,5	2,4	0,3

^s Außerhalb der Tabellen zur Charakterisierung der Studienpopulationen wird nur die 25 mg Rilpivirin-Gruppe berücksichtigt, da dies die zugelassene Dosis ist.

[#] Aufgrund lokaler Gesetzgebung.

In den Studien C209 und C215 wurde hispanische/nicht-hispanische Herkunft anders („ethnicity“) als in Studie C204 („race“) erfasst. Aus Mangel an Vergleichbarkeit wird diese Ausprägung nicht in die Tabelle mit aufgenommen, weswegen sich für die Studie C204 die Anteile der ethnischen Zugehörigkeiten nicht auf 100% summieren.

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

Studie Gruppe	Größe (cm)	Gewicht (kg)	BMI (kg/m ²)
	Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)
C204 ^s			
Rilpivirin 25 mg	169,7 (9,4)	68,5 (14,7)	23,8 (4,2)
Rilpivirin 75 mg	169,2 (9,1)	67,7 (13,8)	23,6 (4,2)
Rilpivirin 150 mg	168,4 (10,1)	66,9 (14,5)	23,4 (3,6)
Efavirenz	170,4 (10,6)	69,0 (13,5)	23,8 (4,4)
C209			
Rilpivirin	172,5 (10,0)	73,6 (14,8)	24,7 (4,4)
Efavirenz	172,4 (9,8)	71,8 (13,8)	24,1 (3,9)
C215			
Rilpivirin	170,8 (9,5)	71,3 (15,8)	24,4 (5,2)
Efavirenz	171,0 (9,9)	70,0 (14,4)	23,9 (4,2)

^s Außerhalb der Tabellen zur Charakterisierung der Studienpopulationen wird nur die 25 mg Rilpivirin-Gruppe berücksichtigt, da dies die zugelassene Dosis ist.

SD = Standardabweichung

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen (*Baseline*-Viruslast) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	Baseline-Viruslast HIV-1-RNA-Kopien/ml n (%)			
	≤100.000	100.000 < x ≤300.000	300.000 < x ≤500.000	>500.000
C204 ^s				
Rilpivirin 25 mg	61 (65,6)	15 (16,1)	8 (8,6)	9 (9,7)
Rilpivirin 75 mg	57 (60,0)	19 (20,0)	9 (9,5)	10 (10,5)
Rilpivirin 150 mg	53 (58,2)	12 (13,2)	13 (14,3)	13 (14,3)
Efavirenz	58 (65,2)	17 (19,1)	5 (5,6)	9 (10,1)
C209				
Rilpivirin	181 (52,3)	112 (32,4)	19 (5,5)	34 (9,8)
Efavirenz	163 (47,4)	113 (32,8)	21 (6,1)	47 (13,7)
C215				
Rilpivirin	187 (55,0)	86 (25,3)	32 (9,4)	35 (10,3)
Efavirenz	167 (49,4)	102 (30,2)	34 (10,1)	35 (10,4)

^s Außerhalb der Tabellen zur Charakterisierung der Studienpopulationen wird nur die 25 mg Rilpivirin-Gruppe berücksichtigt, da dies die zugelassene Dosis ist.

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen (CDC-Klassifikation und *Baseline*-CD4-Zellzahlen) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	CDC Klassifikation [§] n (%)			Baseline-CD4-Zellzahlen n (%)			
	A	B	C	<50	50 ≤ x <200	200 ≤ x <350	≥350
C204 [§]							
Rilpivirin 25 mg	55 (59,1)	32 (34,4)	6 (6,5)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Rilpivirin 75 mg	67 (70,5)	22 (23,2)	6 (6,3)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Rilpivirin 150 mg	51 (56,0)	35 (38,5)	5 (5,5)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Efavirenz	55 (61,8)	26 (29,2)	8 (9,0)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
C209							
Rilpivirin	249 (72,0)	83 (24,0)	14 (4,0)	15 (4,3)	110 (31,8)	154 (44,5)	67 (19,4)
Efavirenz	242 (70,3)	79 (23,0)	23 (6,7)	19 (5,5)	84 (24,4)	162 (47,1)	79 (23,0)
C215							
Rilpivirin	237 (69,7)	82 (24,1)	21 (6,2)	19 (5,6)	84 (24,8)	159 (46,9)	77 (22,7)
Efavirenz	232 (68,6)	90 (26,6)	16 (4,7)	17 (5,0)	91 (26,9)	145 (42,9)	85 (25,1)

[§] Außerhalb der Tabellen zur Charakterisierung der Studienpopulationen wird nur die 25 mg Rilpivirin-Gruppe berücksichtigt, da dies die zugelassene Dosis ist.

k.A. = keine Angaben

In Studie C215 gibt es bei den *Baseline*-CD4-Zellzahlen einen fehlenden Wert.

In Studie C204 werden die CD4-Zellzahl-Kategorien mittels anderer Grenzen eingeteilt, und werden deshalb mangels Vergleichbarkeit nicht in der Tabelle aufgeführt.

[§] CDC = *Centers for Disease Control and Prevention*, A = Asymptomatischer Zustand, B = Symptomatischer HIV-assoziierter Zustand, C = Aids-definierende Krankheitsbilder.

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen (Patientendisposition) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Disposition	Rilpivirin 25 mg n (%)	Rilpivirin 75 mg n (%)	Rilpivirin 150 mg n (%)	Efavirenz n (%)
C204 [§]	Woche 48 regulär beendet	78 (83,9)	78 (82,1)	74 (81,3)	73 (82,0)
	Bis einschließlich Woche 48 abgebrochen	15 (16,1)	17 (17,9)	17 (18,7)	16 (18,0)
	Unerwünschte Ereignisse	7 (7,5)	8 (8,4)	10 (11,0)	5 (5,6)
	Nicht alle Ein-/Ausschlusskriterien erfüllt	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,1)
	Ungeeignet Studie weiterzuführen	1 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,1)
	<i>Lost-to-follow-up</i>	2 (2,2)	4 (4,2)	2 (2,2)	2 (2,2)
	Nicht-kompliant	2 (2,2)	0 (0,0)	1 (1,1)	0 (0,0)
	Virologischen Endpunkt erreicht	3 (3,2)	0 (0,0)	1 (1,1)	1 (1,1)
	Einverständnis zurückgezogen	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (3,3)	4 (4,5)
	Sponsorenentscheidung	0 (0,0)	1 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Andere	0 (0,0)	4 (4,2)	0 (0,0)	1 (1,1)
	Unbekannt	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,1)
	C209	Woche 48 regulär beendet	296 (85,5)		
Bis einschließlich Woche 48 abgebrochen		50 (14,5)			56 (16,3)
Unerwünschte Ereignisse		8 (2,3)			28 (8,1)
Entscheidung des Sponsors		2 (0,6)			1 (0,3)
Ungeeignet Studie weiterzuführen		1 (0,3)			2 (0,6)
<i>Lost-to-follow-up</i>		5 (1,4)			9 (2,6)
Nicht-kompliant		6 (1,7)			2 (0,6)
Virologischen Endpunkt erreicht		23 (6,6)			6 (1,7)
Einverständnis zurückgezogen		4 (1,2)			7 (2,0)
Andere		1 (0,3)			1 (0,3)
C215	Woche 48 regulär beendet	296 (87,1)			282 (83,4)
	Bis einschließlich Woche 48 abgebrochen	44 (12,9)			56 (16,6)
	Unerwünschte Ereignisse	15 (4,4)			25 (7,4)
	Nicht alle Ein-/Ausschlusskriterien erfüllt	0 (0,0)			1 (0,3)
	Ungeeignet Studie weiterzuführen	1 (0,3)			0 (0,0)
	<i>Lost-to-follow-up</i>	10 (2,9)			6 (1,8)
	Nicht-kompliant	2 (0,6)			2 (0,6)
	Virologischen Endpunkt erreicht	13 (3,8)			8 (2,4)
	Einverständnis zurückgezogen	2 (0,6)			11 (3,3)
	Andere	1 (0,3)			3 (0,9)

[§] Außerhalb der Tabellen zur Charakterisierung der Studienpopulationen wird nur die 25 mg Rilpivirin-Gruppe berücksichtigt, da dies die zugelassene Dosis ist.

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen (Zuteilungsverhältnis zu *Backbone*-Therapie) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	Zuteilung zu <i>Backbone</i> -Therapie [n (%)]		
	Truvada	Combivir	Kivexa/Epzicom
C204 ^s			
Rilpivirin 25 mg	22 (23,9)	70 (76,1)	-
Rilpivirin 75 mg	23 (24,5)	71 (75,5)	-
Rilpivirin 150 mg	22 (24,2)	68 (74,7)	-
Efavirenz	22 (25,0)	66 (75,0)	-
C209			
Rilpivirin	346 (100,0)	-	-
Efavirenz	344 (100,0)	-	-
C215			
Rilpivirin	202 (59,4)	102 (30,0)	36 (10,6)
Efavirenz	201 (59,5)	103 (30,5)	34 (10,1)

^s Außerhalb der Tabellen zur Charakterisierung der Studienpopulationen wird nur die 25 mg Rilpivirin-Gruppe berücksichtigt, da dies die zugelassene Dosis ist.

In der Studie C204 hat in der Rilpivirin und in der Efavirenz Gruppe jeweils ein Patient keine *Backbone*-Therapie erhalten.

Truvada = Tenofoviridisoproxilfumarat (TDF)/ Emtricitabin (FTC)

Combivir = Zidovudin (AZT)/ Lamivudin (3TC)

Kivexa/Epzicom = Abacavir (ABC)/ Lamivudin (3TC)

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

Design:

Keine der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel erfüllten das vorgegebene Einschlusskriterium hinsichtlich der Patientenpopulation – Viruslast an der *Baseline* ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml. Da aber für alle Studien entsprechende Subgruppenresultate vorliegen, werden diese Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

Alle in die Bewertung eingeschlossenen Studien wurden in einem randomisierten, aktivkontrollierten Parallelgruppendesign durchgeführt. In den beiden Phase-III-Studien C209 und C215 wurde jeweils die Behandlung mit 25 mg Rilpivirin mit der Behandlung mit 600 mg Efavirenz verglichen. In der Phase-II-Studie C204 werden drei verschiedene Dosierungen von Rilpivirin (25 mg, 75 mg und 150 mg) mit Efavirenz (600 mg) verglichen. In diese Bewertung ist allerdings nur der Vergleich des 25 mg Rilpivirin-Arms mit dem Efavirenz-Arm eingegangen, da es sich dabei um die Dosierung handelt, die in den Phase-III-Studien geprüft und von den Behörden zugelassen wurde. Studienteilnehmer waren in allen Fällen volljährige, antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten mit HIV-1 Infektion.

Die Studien C209 und C215 wurden in einem doppel-dummy Design angelegt, um die Verblindung der Patienten zu gewährleisten.

In der Studie C209 wurden die Patienten mit einer festen *Backbone*-Therapie (Truvada® [300 mg Tenofoviridisoproxilfumarat (TDF) und 200 mg Emtricitabin (FTC)]) behandelt, während die Patienten in der Studie C215, individuell, abhängig vom Zulassungsstatus im jeweiligen Land und Verträglichkeit, eine von drei verschiedenen *Backbone*-Therapien vom Prüfarzt zugewiesen bekamen. Diese waren Truvada® (300 mg Tenofoviridisoproxilfumarat [TDF] und 200 mg Emtricitabin [FTC]), Kivexa®/Epzicom® (600 mg Abacavir [ABC] und 300 mg Lamivudin [3TC]) und Combivir® (300 mg Zidovudin [AZT] und 150 mg Lamivudin [3TC]) (Anmerkung: Das Kombinationspräparat aus 600 mg Abacavir und 300 mg Lamivudin wird weltweit unter dem Handelsnamen Kivexa® und in den USA unter dem Handelsnamen Epzicom® vertrieben. Je nach Land erhielten die Studienteilnehmer Kivexa® oder Epzicom®). Je nach Verfügbarkeit, Standardbehandlung und Zulassung in dem jeweiligen Land wurden die *Backbone*-Therapien als Kombinationspräparat (Truvada®, Kivexa/Epzicom® oder Combivir®) oder als separate Komponenten eingenommen. In allen Studien sah das Protokoll vor, die *Backbone*-Therapie konstant zu halten. Aus diesem Grund war es nur möglich, die *Backbone*-Therapie zu wechseln, wenn sich eine Unverträglichkeit auf die jeweilige *Backbone*-Therapie, bzw. in Studie C215 auch eine Hypersensitivität auf ABC, entwickelt hat.

Die *Screening*-Periode belief sich bei allen drei Studien auf vier Wochen, wobei diese Periode in den Studien C209 und C215 auf jeweils maximal sechs Wochen verlängert werden konnte. Die Behandlungsdauer betrug in allen drei Studien 96 Wochen mit einer *follow-up* Periode von vier Wochen. In der Studie C204 hatten die Patienten danach die Möglichkeit, in eine bis zu 144 Wochen andauernde und noch laufende *Open-label* Phase einzutreten.

Alle drei Studien waren multizentrische Studien, die international durchgeführt wurden. Die jeweiligen Zentren erstreckten sich auf Länder in Europa, Afrika, Amerika, Asien und Australien. Folgende europäische Länder waren beteiligt: Belgien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Italien, Portugal, Niederlande, Österreich, Rumänien, Russland, Schweden Spanien und Vereinigtes Königreich.

In den Studien C209 und C215 wurden die Patienten jeweils in einem Verhältnis von 1:1 auf die beiden Behandlungsarme randomisiert. In beiden Studien wurde dabei nach *Screening*-Viruslast stratifiziert randomisiert und in der Studie C215 zusätzlich noch nach *Backbone*-Behandlung. In der Studie C204 wurden die Patienten in einem Verhältnis 1:1:1:1 auf die Behandlungen 25 mg, 75 mg, 150 mg Rilpivirin und 600 mg Efavirenz randomisiert. Dabei wurde nach Region (Region 1: Asien, Südafrika und Uganda, Region 2: Europa, USA und Russland und Region 3: Lateinamerika) und *Backbone*-Behandlung stratifiziert. Die Randomisation wurde jeweils mittels eines zentralen vordefinierten Randomisierungsplan durchgeführt. Die Zuteilung zu den Behandlungsgruppen erfolgte verdeckt.

Die beiden Studien C209 und C215 waren jeweils doppelblind, d. h., dass Patienten und Prüfarzte verblindet waren. Diese Verblindung wurde bis zum Ende der 96 Wochen Behandlung aufrechterhalten. In der Studie C204 war nur der Rilpivirin-Arm hinsichtlich der zugeordneten Dosis verblindet. Der Kontrollarm Efavirenz war in dieser Studie offen.

Studienpopulation:

Die Einschlusskriterien der Studien C209 und C215 waren größtenteils identisch, und die Einschlusskriterien der Dosisfindungsstudie C204 ähneln sehr denen der Phase-III-Studien. In allen drei Studien mussten die Teilnehmer über 18 Jahre alt und mit HIV-1 infiziert sein. Außerdem durften die Teilnehmer antiretroviral nicht vorbehandelt sein, was bedeutet, dass die Studienbehandlung die Ersttherapie hinsichtlich antiretroviraler Therapie sein musste. Außerdem wurde in allen Studien eine im Körper nachgewiesene Viruslast von >5000 HIV-1-RNA-Kopien/ml für die Teilnahme vorausgesetzt.

Das mittlere Alter lag zwischen 35 (Efavirenz Gruppe, C204) und 37 Jahren (Ralpivirin Gruppe, C209) und unterschied sich innerhalb der einzelnen Studien nicht wesentlich zwischen den Behandlungsgruppen. In allen Studien wurden deutlich mehr Männer eingeschlossen, deren Anteile allerdings innerhalb der Studien zwischen den beiden Behandlungsarmen ausgeglichen waren. Die Anteile der Männer reichten von 67,4% (Efavirenz-Gruppe, C204) bis zu 79,9% (Efavirenz-Gruppe, C209). Dies spiegelt die geschlechtsspezifische Prävalenz der HIV-1 Infektion wider, die in Europa und den USA bei Männern deutlich höher ist als bei Frauen. Die Dauer seit der Erstdiagnose der HIV-1 Infektion ist zwischen den Behandlungsarmen jeweils ausgeglichen. Die mittlere Dauer seit der Erstdiagnose beträgt zwischen 2,5 und 2,9 Jahren. Die unterschiedlichen ethnischen Zugehörigkeiten sind zwischen den Behandlungsarmen innerhalb der einzelnen Studien jeweils gleichverteilt. Einzelne geringe Unausgeglichenheiten sind hinsichtlich der Asiaten in der Studie C209 (9,5% im Ralpivirin-Arm und 14,0% im Efavirenz-Arm) und C204 (19,4% im Ralpivirin-Arm und 14,6% im Efavirenz-Arm) zu beobachten. In der Studie C204 wurde die Ausprägung hispanische/nicht-hispanische Herkunft anders („*race*“) als in den Studien C209 und C215 („*ethnicity*“) betrachtet. Aus diesem Grund wurde diese Ausprägung der ethnischen Zugehörigkeit aus Studie C204, die hier mit einem Anteil von 8,6% repräsentiert ist, nicht in Tabelle 4-9 mit aufgeführt. Die Anteile der ethnischen Zugehörigkeiten summieren sich somit für Studie C204 nicht auf 100%.

Hinsichtlich Größe, Gewicht und BMI sind die beiden Behandlungsarme der jeweiligen Studien balanciert. Auch untereinander unterscheiden sich die Populationen hinsichtlich dieser Charakteristika nur unwesentlich. Lediglich hinsichtlich des Gewichts gibt es zwischen den Studien leichte Unterschiede. Dieses reicht von einem durchschnittlichen Gewicht von 68,5 kg im Ralpivirin-Arm der Studie C204 bis hin zu einem durchschnittlichen Gewicht von 73,6 kg im Ralpivirin-Arm der C209 Studie. Bei den *Baseline*-Viruslast-Kategorien sind die beiden Behandlungsarme leicht unausgeglichen. Dies spiegelt sich in der Verteilung der Patienten auf die Kategorien wieder, die zwischen den beiden Behandlungsarmen leicht unterschiedlich ist. Mögliche Auswirkungen dieser leichten Unausgeglichenheit werden in Abschnitt 4.3.1.2.2 diskutiert. Hinsichtlich der CDC-Klassifikation sind die Patienten zwischen den Behandlungsarmen ausgeglichen. Mit einem kleinsten Wert von 59,1% im Ralpivirin-Arm der Studie C204 und einem größten Wert von 72,0% im Ralpivirin-Arm der C209 Studie ist die CDC-Klassifikation A am stärksten repräsentiert. Die Anzahl der Patienten in den CD4-Zellzahl-Kategorien ist zwischen den Behandlungen balanciert. In der Studie C204 wurden die Kategorien mittels anderer Grenzen definiert, weshalb die Werte

nicht in Tabelle 4-12 mit aufgenommen wurden. Die Patienten teilen sich wie folgt auf die imputierten *Baseline*-CD4-Zellzahl-Kategorien auf (n (%)):

- ≤ 50 : 13 (14,0%)
- $50 < x \leq 100$: 10 (10,8%)
- $100 < x \leq 250$: 36 (38,7%)
- > 250 : 34 (36,6%)

Die Anzahl der Studienabbrecher war sowohl zwischen den Studien als auch innerhalb der Studien, zwischen den Behandlungsarmen, sehr ähnlich. In jeder Studie und jedem Studienarm haben zwischen 82,0% (Efavirenz-Arm in Studie C204) und 87,1% (Rilpivirin-Arm in Studie C215) der Patienten die 48 Wochen Phase der jeweiligen Studie abgeschlossen. Gründe für den Studienabbruch waren unerwünschte Ereignisse, das Erreichen eines virologischen Endpunktes, Nicht-Erfüllung aller Ein-/Ausschlusskriterien, *Lost-to-follow-up*, Nicht-Eignung zur Weiterführung der Studie, Entscheidung des Sponsors, Zurückziehen des Einverständnisses und Nicht-*Compliance*.

In Tabelle 4-14 sind die Anteile der verschiedenen *Backbone*-Therapien dargestellt. In der Studie C209 wurde allen Patienten Truvada als *Backbone*-Therapie verabreicht, während in Studie C215 den Patienten im Verhältnis von 60%-30%-10% Truvada, Combivir oder Kivexa/Epzicom gegeben wurden. In Studie C204 hingegen erhielten ca. 25% der Patienten die *Backbone*-Therapie Truvada und ca. 75% der Patienten erhielten Combivir als *Backbone*-Therapie. Es war den Patienten nur im Falle eines unerwünschten Ereignisses möglich die *Backbone*-Therapie zu wechseln. Dies war auch in der Studie C209 möglich.

Hinsichtlich demographischer Eigenschaften sind alle drei Studien sehr ähnlich. Außerdem hat in den beiden Studien C209 und C215 die Gesamtpopulation und in der Studie C204 eine Subpopulation die gleichen Behandlungen (25 mg Rilpivirin vs. 600 mg Efavirenz) erhalten, so dass sich die betrachteten Studienpopulationen nicht voneinander unterscheiden.

In dem folgenden Ergebnisteil werden getrennte Meta-Analysen für die ursprüngliche Studienpopulation (HIV-1-infizierte, nicht vorbehandelte Patienten) und für die Zielpopulation von Rilpivirin (HIV-1-infizierte, nicht vorbehandelte Patienten mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml) präsentiert.

A priori waren folgende Analysen geplant:

- Alle Ergebnisse, die auf der Gesamtpopulation basieren
- Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt „Virologisches Ansprechen“ basierend auf der Gesamtpopulation

Für alle weiteren patientenrelevanten Endpunkte wurden Subgruppenanalysen *post hoc*, basierend auf der Zielpopulation, durchgeführt.

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.

In Tabelle 4-15 sind die Kriterien sowie die Ergebnisse der Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene in einer Übersicht dargestellt.

Tabelle 4-15: 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			
C204	ja	ja	nein	nein	nein	nein	niedrig*
C209	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
C215	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig

*Das Verzerrungspotenzial wird hier abhängig von den Endpunkten als niedrig oder erhöht betrachtet. Da die meisten hier betrachteten Endpunkte auf Laboruntersuchungen basieren, wird von einer sehr unwahrscheinlichen Beeinflussbarkeit der Ergebnisse durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit ausgegangen.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Studien C209 und C215 sind der Randomisierungsprozess und die verdeckte Zuteilung hinreichend beschrieben. Auch die Verblindungsmethodik wurde adäquat beschrieben bzw. durchgeführt. In Studie C204 wurde der Randomisierungsprozess hinreichend beschrieben. Eine verdeckte Zuteilung bzw. Verblindung fand nur unter den verschiedenen Dosierungen von Rilpivirin statt. Dort waren Prüfarzte und Patienten verblindet.

In Studie C209 wurde eine Blockrandomisierung durchgeführt, die, um die Ausgewogenheit zwischen den Behandlungsgruppen in den entsprechenden Schichten zu gewährleisten, nach Kategorien der Viruslast stratifiziert war. Die Zuteilung zu den Behandlungsgruppen wurde in einem Verhältnis von 1:1 durchgeführt und erfolgte verdeckt über ein zentrales *Interactive web response system* (IWRS) an der *Baseline*-Untersuchung. Die Randomisierungs-codes wurden von dem IWRS Anbieter (*Perceptive Informatics*, East Windsor, New Jersey, USA) unter Verschluss gehalten. Die Codes konnten nur im Falle eines Notfalls vom Prüfarzt gebrochen werden, indem er das IWRS System kontaktiert. Ein Notfall bedeutet hier, dass die weitere Behandlung davon abhing, welche Behandlung der Patient bisher erhalten hat. Im Folgenden wurde dieser Patient aus der Studie ausgeschlossen und entsprechend

nachbehandelt. In den Zwischenanalysen, durchgeführt durch die Daten- und Sicherheits-Überwachungsbehörde (*Data and Safety Monitoring Board*, DSMB), wurden die Behandlungs-codes bis auf Code-Level gebrochen, aber nicht für Tibotec Pharmaceuticals einsehbar gemacht. Die Verblindung der Prüfarzte, der Patienten und der Monitore wurde für die Dauer der Studie aufrechterhalten. Aus diesen Gründen wird das Verzerrungspotenzial für diese Studie als niedrig eingestuft.

In der Studie C215 wird nach dem genau gleichen Verfahren wie in Studie C209 vorgegangen und deswegen wird auch hier das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

In den beiden Studien C209 und C215 wurde die Randomisierung nach *Screening*-Viruslast-Kategorien stratifiziert. Da nun gerade in der Anfangsphase der HIV-1-Infektion die HIV-Viruslast explosionsartig ansteigen kann, kann es dazu kommen, dass Patienten bei der *Baseline*-Untersuchung, die bis zu sechs Wochen nach der *Screening*-Untersuchung stattfand, durch die gestiegene Viruslast in eine höhere Viruslast-Kategorie eingestuft werden. Dies fällt hier besonders an der Kategorie der Patienten mit ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml auf. Im Rilpivirin-Arm sind je Studie ca. 20 Patienten mehr in dieser Kategorie als im Efavirenz-Arm. Der mögliche Einfluss dieser Unausgeglichenheit auf die Resultate wird als gering eingeschätzt.

In Studie C204 wurde die Randomisierung in einem Verhältnis von 1:1:1:1 auf die drei Rilpivirin-Dosierungen und Efavirenz mittels zentralem Randomisierungssystem durchgeführt. Die Zuteilung der Patienten auf die Behandlungsarme erfolgte verdeckt über ein *Interactive voice response system* (IVRS). Die Randomisierungscodes wurden vom IVRS Anbieter (Perceptive Informatics INC., a PAREXEL Company, Am Bahnhof Westend 11, 14059 Berlin, Germany) unter Verschluss gehalten und konnten nur im Falle eines Notfalls gebrochen werden. Anschließend wurde der Patient aus der Studie ausgeschlossen. Verblindung war nur in den Rilpivirin Behandlungsarmen gegeben. Weder der Prüfarzt noch die Patienten wussten, zu welcher Dosis-Gruppe der Patient zugeordnet war. Die Kontrollgruppe Efavirenz war jedoch offen. Während der formalen DSMB Analyse wurde der Behandlungscode bis auf Code-Level gebrochen, aber nicht für Tibotec Pharmaceuticals einsehbar gemacht. In der Woche 24-Zwischenanalyse wurden die Zuteilungscodes komplett von Tibotec Pharmaceuticals entblindet, wurden allerdings weder für die Prüfarzte noch für die Patienten einsehbar gemacht.

Da hier nur eine Subpopulation betrachtet wird (Rilpivirin 25 mg vs Efavirenz 600 mg) besteht keinerlei Verblindung mehr auf dieser Ebene, da die Art des verabreichten Medikaments den Patienten, Prüfarzten und Endpunkterhebern zu jeder Zeit bekannt war. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird hier allerdings als niedrig angesehen, da die meisten hier betrachteten Endpunkte auf Laboruntersuchungen basieren, wo eine Beeinflussbarkeit der Ergebnisse durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit als unwahrscheinlich bewertet wird. Auf Endpunktebene, z. B. „Unerwünschte Ereignisse“, wird das Verzerrungspotenzial separat betrachtet und diskutiert. Da in diesem Fall das Verzerrungspotenzial nicht so sicher ausgeschlossen werden kann wie bei den beiden Phase-

III-Studien, werden die Daten aus dieser Studie jeweils im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse ausgeschlossen.

In allen drei Studien basierte die primäre Analyse auf der ITT-Population, definiert als alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben. In Studie C215 gab es ein Zentrum in Brasilien, für das signifikante Verstöße gegen die gute klinische Praxis (*Good Clinical Practice, GCP*) gemeldet wurden. Folglich wurden die primären Analysen inklusive und exklusive der Daten dieses Zentrums durchgeführt. Da jedoch der Ausschluss der Daten dieses Zentrums keine Auswirkung auf das Ergebnis hatte, werden die hier durchgeführten Analysen nur inklusive der Daten dieses Zentrums durchgeführt.

Die Rate der Studienabbrecher aller in die Bewertung eingehenden Studien war niedrig und zeigte keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-13).

Das Verzerrungspotenzial der Studien basierend auf der Zielpopulation wird hier ebenfalls als niedrig betrachtet, da die Randomisierung in den Studien C209 und C215 jeweils nach den Kategorien der *Screening*-Viruslast stratifiziert wurde. Somit ist auch für die betrachtete Zielpopulation eine adäquate Randomisierung gewährleistet. Auch das Verzerrungspotenzial auf der jeweiligen Endpunktebene wird dadurch als jeweils niedrig bewertet. In der Studie C204 wurde die Randomisierung nicht nach der *Screening*-Viruslast stratifiziert, sondern nach Region und *Backbone*-Therapie. Die Aussagekraft der Resultate für die Subgruppe der Patienten mit einer Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml ist gegenüber den Studien C209 und C215 also niedriger zu bewerten. Insgesamt ist jedoch auch für die Subgruppen-Betrachtungen dieser Studie das Verzerrungspotenzial als niedrig zu bewerten. Um den Einfluss dieser Studie abzuschätzen wird sie im Rahmen von Sensitivitätsanalysen ausgeschlossen.

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.

In Tabelle 4-16, Tabelle 4-17 und Tabelle 4-18 ist die Verfügbarkeit der patientenrelevanten Endpunkte der eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zusammengefasst.

Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Virologisches Ansprechen	Virologisches Versagen (Wirksamkeit)	Virologisches Versagen (Resistenzen)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)	
				PCS	MCS
C204	ja	ja	ja	nein	nein
C209	ja	ja	ja	ja	ja
C215	ja	ja	ja	ja	ja

Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fortsetzung 1)

Studie	Unerwünschte Ereignisse		
	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse
C204	ja	ja	ja
C209	ja	ja	ja
C215	ja	ja	ja

Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fortsetzung 2)

Studie	Unerwünschte Ereignisse				
	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse				
	Haut-Ereignisse	Hautausschläge	Neuropsychiatrische Ereignisse	Neurologische Ereignisse	Psychiatrische Ereignisse
C204	ja	ja	ja	nein	ja
C209	ja	ja	ja	ja	ja
C215	ja	ja	ja	ja	ja

In den vorliegenden Studienberichten zu den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel werden Patienten als Ansprecher („*Responder*“) oder Nicht-Ansprecher („*Non-Responder*“) mittels des FDA-TLOVR-Algorithmus definiert. Sensitivitätsanalysen verschiedener Algorithmen innerhalb der Phase-III-Studien bestätigen die Robustheit der Ergebnisse (21, 22) und es werden hier nur Ergebnisse dargestellt, die mittels TLOVR-Algorithmus berechnet wurden. Der TLOVR-Algorithmus teilt Patienten nach folgenden Kriterien in *Responder* und *Non-Responder* ein:

- Ansprechen und Verlust des Ansprechens (d. h. Rückfälle) müssen an zwei aufeinanderfolgenden Untersuchungen bestätigt werden

- Zwischenzeitliche fehlende Werte werden nach „Zeit bis“ Ansatz imputiert, d. h. dass Ansprechen beibehalten wird solange noch kein Verlust des Ansprechens bestätigt wurde. Des Weiteren werden vor Verlust des Ansprechens oder Studienabbruch vorangehende fehlende Viruslast-Werte als Nicht-Ansprechen imputiert. Patienten, deren Viruslast nie abgesunken ist, werden von der *Baseline*-an als *Non-Responder* behandelt (Ereigniszeitpunkt = Tag 1)
- Wiederholtes Absinken der Viruslast nach einem Rückfall wird weiterhin als Versagen gewertet

Die EMA sieht in ihren aktuellen Empfehlungen für die klinische Entwicklung von Produkten zur Behandlung der HIV-Infektion weiterhin als primären Endpunkt das Erreichen und Halten einer Viruslast unter der Nachweisgrenze und damit letztlich eine mehrfache Messung vor, was der die Definition des TLOVR-Algorithmus entspricht (18).

Die Zulassung des Arzneimittels Rilpivirin (EDURANT®) in den USA basiert auf den Woche-48-Ergebnissen aus den beiden Studien C209 und C215 und den Woche-96-Ergebnissen der Studie C204. Da in allen drei Studien je eine Analyse nach 48 Wochen und nach 96 Wochen durchgeführt wurde, werden die Ergebnisse zu dem zu bewertenden Arzneimittel im Folgenden für beide Zeitpunkte getrennt dargestellt.

In den jeweiligen Woche 96-Studienberichten der drei Studien werden bestätigte, bzw. aktualisierte, Ergebnisse zu Woche 48 berichtet, die allerdings nur geringfügig von den zu Woche 48 berichteten Ergebnissen abweichen. Da diese Unterschiede keinen Einfluss auf die hier getroffenen Aussagen haben, werden die Ergebnisse zu Woche 48 jeweils mit den zulassungsrelevanten Daten berechnet (Studie C209 und C215: Woche 48-Daten aus Woche 48-Studienbericht; Studie C204: aktualisierte Woche 48-Daten aus Woche 96-Studienbericht, wenn verfügbar).

4.3.1.3.1 Endpunkte– RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe

- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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.

In den folgenden Unterkapiteln werden die Operationalisierung, das Verzerrungspotenzial, die Ergebnisse aus den einzelnen Studien und die Meta-Analysen der patientenrelevanten Endpunkte in separaten Abschnitten dargestellt.

4.3.1.3.1 Virologisches Ansprechen– RCT

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

In Tabelle 4-19 ist die Operationalisierung des Endpunkts „Virologisches Ansprechen“ in den einzelnen RCT dargestellt. Tabelle 4-20 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt „Virologisches Ansprechen“.

Tabelle 4-19: Operationalisierung von „Virologisches Ansprechen“

Studie	Operationalisierung
C204	Absinken der Plasma-Viruslast auf <50 Viruskopien/ml zu Woche 48, gemessen an zwei aufeinander folgenden Untersuchungen mittels Roche Amplicor HIV-1 monitor® Test Version 1.5 Dieser Endpunkt wurde mit der gleichen Operationalisierung zu Woche 96 erneut bewertet.
C209	Absinken der Plasma-Viruslast auf <50 Viruskopien/ml zu Woche 48, gemessen an zwei aufeinander folgenden Untersuchungen mittels COBAS® TaqMan HIV-1 Test Version 1.0 (<i>Screening</i>) und Amplicor HIV-1 monitor® Test Version 1.5 (alle Untersuchungen nach dem <i>Screening</i>) Dieser Endpunkt wurde mit der gleichen Operationalisierung zu Woche 96 erneut bewertet.
C215	Absinken der Plasma-Viruslast auf <50 Viruskopien/ml zu Woche 48, gemessen an zwei aufeinander folgenden Untersuchungen mittels COBAS® TaqMan HIV-1 Test Version 1.0 (<i>Screening</i>) und Amplicor HIV-1 monitor® Test Version 1.5 (alle Untersuchungen nach dem <i>Screening</i>) Dieser Endpunkt wurde mit der gleichen Operationalisierung zu Woche 96 erneut bewertet.

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 4-20: 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
C204	niedrig	nein	ja	nein	nein	niedrig
C209	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
C215	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In allen drei Studien wurde den EMA-Guidelines folgend „Virologisches Ansprechen“ definiert als Absinken der Plasma-Viruslast auf <50 HIV-1-RNA-Kopien/ml zu Woche 48: „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,...“ (18).

Dieses Ergebnis musste an zwei aufeinanderfolgenden Untersuchungen (bis Woche 48 im Abstand zunächst von 2 bis 4 Wochen, danach im Abstand von 12 Wochen) bestätigt werden, damit ein Patient gemäß TLOVR-Algorithmus den Status als *Responder* erreichte. Auch dies wird so von den europäischen Zulassungsbehörden gefordert (18).

Während der Behandlungsphase (d. h. von *Baseline* bis Studienende) wurde in allen drei RCT für jede Untersuchung der Viruslast der Roche Amplicor HIV-1 monitor[®] Test Version 1.5 verwendet. In den RCT C209 und C215 wurde beim *Screening* der COBAS[®] TaqMan HIV-1 Test Version 1.0 benutzt.

Um den Status als virologischen *Responder* zu verlieren, musste an zwei aufeinanderfolgenden Untersuchungen eine Viruslast von ≥ 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml beim Patienten gemessen werden. Daraufhin wurde der Patient als *Non-Responder* eingestuft und konnte durch wiederholtes Absinken der Viruslast nicht wieder als *Responder* eingestuft werden.

Zu Woche 96 der jeweiligen Studien wurde dieser Endpunkt erneut bewertet. Die Operationalisierung war in allen Fällen identisch zu der zu Woche 48. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts wird im Folgenden für Woche 48 und 96 gleich bewertet.

Das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial wurde in den beiden Studien C209 und C215 als niedrig bewertet. In der Studie C204 wurde trotz fehlender Verblindung des Endpunkterhebers das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft. Da die vorliegende Viruslast mittels eines HIV-Tests von Plasmaproben durchgeführt wurde, wird hier davon ausgegangen, dass eine Beeinflussung des Testergebnisses (Viruslast in HIV-1-RNA-Kopien/ml) durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit des Patienten unwahrscheinlich ist.

Die Ergebnisse für den Endpunkt „Virologisches Ansprechen“ zu Woche 48 sind in Tabelle 4-21 (Gesamtpopulation) und Tabelle 4-22 (Zielpopulation) dargestellt.

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 4-21: Ergebnisse für „Virologisches Ansprechen“ zu Woche 48, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation)

Studie	Rilpivirin			Efavirenz			Differenz (%) [95% KI]	Odds Ratio*** [95%-KI]	p-Wert
	N	ja (%)	nein (%)	N	ja (%)	nein (%)			
C204	93	74 (79,6)	19 (20,4)	89	72 (80,9)	17 (19,1)	-1,3 [-;-]*	1,09 [0,52; 2,26]	0,8220
C209	346	287 (82,9)	59 (17,1)	344	285 (82,8)	59 (17,2)	0,1 [-5,5; 5,7]**	0,99 [0,67; 1,48]	0,9724
C215	340	291 (85,6)	49 (14,4)	338	276 (81,7)	62 (18,3)	3,9 [-1,6; 9,5]**	0,75 [0,50; 1,13]	0,1674

* Kein Konfidenzintervall angegeben.

** Konfidenzintervalle wurden mittels Normal Approximation der Binomialverteilungsmethode berechnet um Nichtunterlegenheit zu zeigen.

*** Odds Ratios sind für die Anzahl der Non-Responder berechnet

Tabelle 4-22: Ergebnisse für „Virologisches Ansprechen“ zu Woche 48, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Studie	Rilpivirin			Efavirenz			Odds Ratio*** [95%-KI]	p-Wert
	N	ja (%)	nein (%)	N	ja (%)	nein (%)		
C204	61	51 (83,6)	10 (16,4)	56	46 (82,1)	10 (17,9)	0,90 [0,34; 2,36]	0,8336
C209	181	162 (89,5)	19 (10,5)	163	136 (83,4)	27 (16,6)	0,59 [0,31; 1,11]	0,1013
C215	187	170 (90,9)	17 (9,1)	167	140 (83,8)	27 (16,2)	0,52 [0,27; 0,99]	0,0466

*** Odds Ratios sind für die Anzahl der Non-Responder berechnet

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Da es sich bei den beiden Studien C209 und C215 um Nichtunterlegenheitsstudien mit maximal erlaubter Differenz von 12%, handelt, wurden in den jeweiligen Studienberichten die Unterschiede zwischen den Ansprechraten mit dazugehörigen Konfidenzintervallen (KI) berechnet (Tabelle 4-21). Da jeweils die untere Grenze der Konfidenzintervalle zu den Ansprechraten-Differenzen deutlich über dem Wert -12 liegt, wurde die Nichtunterlegenheit von Rilpivirin gegenüber Efavirenz hinsichtlich „Virologisches Ansprechen“ schlussgefolgert.

Nachfolgend wurde der Unterschied zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Rilpivirin und der Vergleichstherapie Efavirenz mittels Meta-Analyse für die Gesamtpopulation (Abbildung 2) und für die Zielpopulation (Abbildung 3) untersucht. Dabei wurde zur Berechnung der *Odds Ratios* die Anzahl der Patienten betrachtet, die virologisch nicht angesprochen haben.

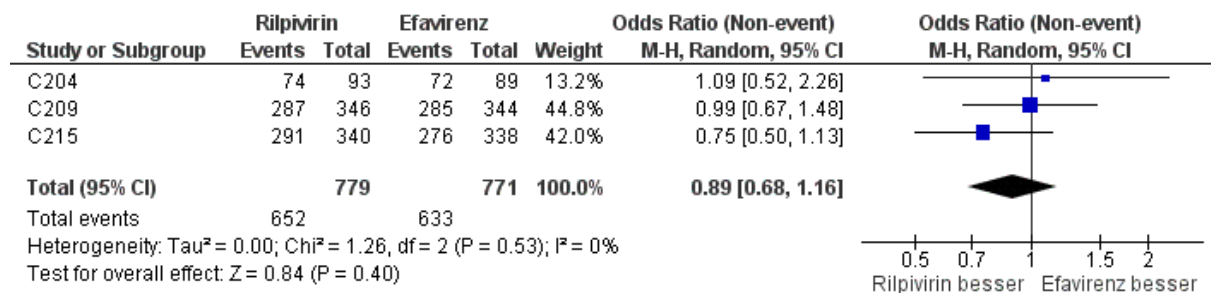


Abbildung 2: Meta-Analyse für „Virologisches Ansprechen“ zu Woche 48 (*Odds Ratio*, REM) aus RCT (Gesamtpopulation); Rilpivirin versus Efavirenz

Die Meta-Analyse für den Endpunkt „Virologisches Ansprechen“ (Abbildung 2) zeigt, dass es keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p=0,4$) zwischen den beiden Behandlungen gibt, wenn man die Gesamtpopulation betrachtet. Das *Odds Ratio* [95%-KI] wird in den jeweiligen Studien auf 1,09 [0,52; 2,26], 0,99 [0,67; 1,48] und 0,75 [0,50; 1,13] geschätzt. Insgesamt lässt sich so - bei homogener Datenlage (Heterogenitätstest: $p=0,53$; $I^2=0\%$) - ein *Odds Ratio*-Gesamtschätzer [95%-KI] von 0,89 [0,68; 1,16] berechnen. Eine Sensitivitätsanalyse des Endpunktes „Virologisches Ansprechen“ zeigt die Robustheit der Ergebnisse bezüglich der Variation des für die Meta-Analyse gewählten Modells. Der *Odds Ratio*-Gesamtschätzer [95%-KI] für das *Fixed-Effect*-Modell ergibt sich zu 0,89 [0,69; 1,16]. Eine weitere Sensitivitätsanalyse, unter Ausschluss der Studie C204, in der Verzerrung wegen fehlender Verblindung nicht so sicher ausgeschlossen werden kann wie bei den anderen beiden Studien, bestätigt ebenfalls die Robustheit der Ergebnisse (*Odds Ratio*-Gesamtschätzer [95%-KI] im *Random-Effect*-Modell ohne Studie C204: 0,87 [0,65; 1,15]). Bezüglich „Virologisches Ansprechen“, definiert als Absinken der Viruslast auf <50 HIV-1-RNA-Kopien/ml, kann bei dem zu bewertenden Arzneimittel Rilpivirin also von einer äquivalenten Wirksamkeit wie bei Efavirenz ausgegangen werden, wenn die Gesamtpopulation betrachtet wird.

Bei Einschränkung auf die Zielpopulation, Patienten mit einer *Baseline*-Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml, liegt ein eindeutig statistisch signifikanter Vorteil ($p=0,02$) für das Arzneimittel Rilpivirin gegenüber Efavirenz vor (Abbildung 3). Bei homogener Datenlage (Heterogenitätstest: $p=0,64$; $I^2=0\%$) wurde ein *Odds Ratio*-Gesamtschätzer [95%-KI] von 0,61 [0,40; 0,91] errechnet, was für eine klare Überlegenheit hinsichtlich „Virologisches Ansprechen“ von Rilpivirin gegenüber Efavirenz in der zulassungsrelevanten Zielpopulation spricht.

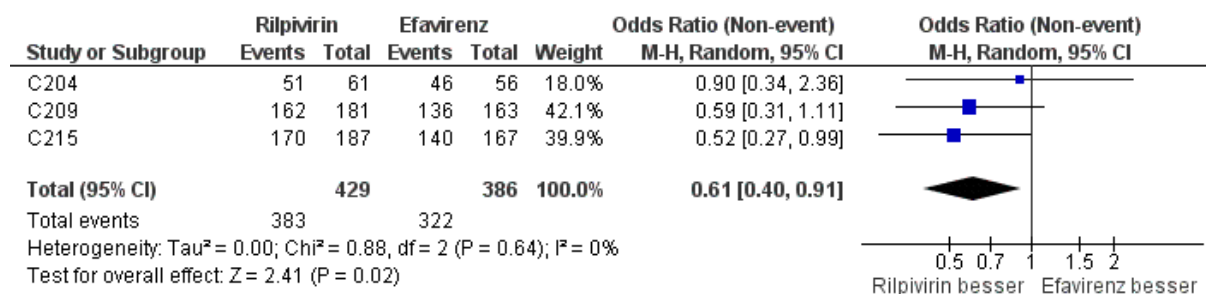


Abbildung 3: Meta-Analyse für „Virologisches Ansprechen“ zu Woche 48 (*Odds Ratio*, REM) aus RCT (Zielpopulation); Rilpivirin versus Efavirenz

Um die Robustheit dieser Ergebnisse zu zeigen wurde eine Sensitivitätsanalyse auf der Basis eines FEM durchgeführt, die zu einem fast identischen Ergebnis gelangt (*Odds Ratio*-Gesamtschätzer [95%-KI] im *Fixed-Effect*-Modell: 0,60 [0,40; 0,91]). Dieses Ergebnis wird auch durch eine weitere Sensitivitätsanalyse, unter Ausschluss der Studie C204 und auf Basis eines REM, bestätigt (*Odds Ratio*-Gesamtschätzer [95%-KI] unter Ausschluss der Studie C204: 0,55 [0,35; 0,87]).

Zu Woche 96 wurde der Endpunkt „Virologisches Ansprechen“ erneut untersucht. In Tabelle 4-23 sind die Ergebnisse, basierend auf der Gesamtpopulation, dargestellt.

Tabelle 4-23: Ergebnisse für „Virologisches Ansprechen“ zu Woche 96, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation)

Studie	Rilpivirin			Efavirenz			Differenz (%)	<i>Odds Ratio</i> ***	p-Wert
	N	ja (%)	nein (%)	N	ja (%)	nein (%)			
C204	93	71 (76,3)	22 (23,7)	89	63 (70,8)	26 (29,2)	5,5 [;]*	0,75 [0,39; 1,45]	0,3957
C209	346	263 (76,0)	83 (24,0)	344	271 (78,8)	73 (21,2)	-2,8 [-9,0; 3,5]**	1,17 [0,82; 1,67]	0,3851
C215	340	269 (79,1)	71 (20,9)	338	258 (76,3)	80 (23,7)	2,8 [-3,5; 9,1]**	0,85 [0,59; 1,22]	0,3835

* Kein Konfidenzintervall angegeben.

** Konfidenzintervalle wurden mittels Normal Approximation der Binomialverteilungsmethode berechnet um Nichtunterlegenheit zu zeigen.

*** *Odds Ratios* sind für die Anzahl der *Non-Responder* berechnet

Da die Konfidenzintervalle der Differenz der Ansprechraten wieder über -12 liegen, ist auch hier, zu Woche 96, die Nichtunterlegenheit von Rilpivirin gegenüber Efavirenz bezüglich Wirksamkeit gezeigt. In Abbildung 4 wird der Unterschied zwischen den Behandlungen Rilpivirin und Efavirenz mittels Meta-Analyse untersucht.

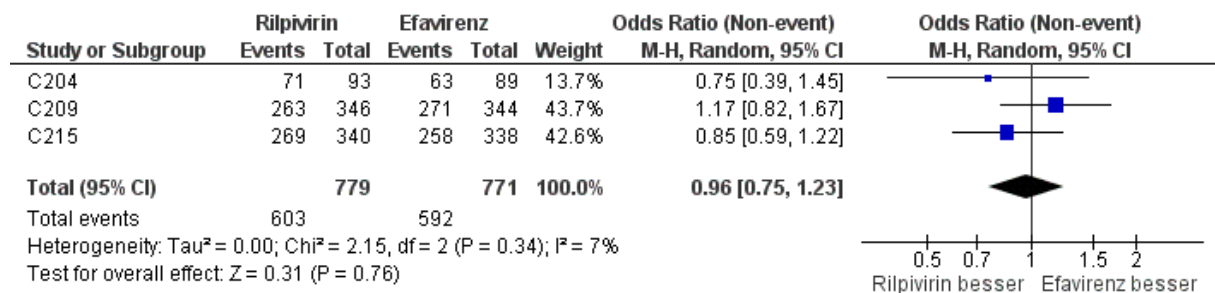


Abbildung 4: Meta-Analyse für „Virologisches Ansprechen“ zu Woche 96 (*Odds Ratio*, REM) aus RCT (Gesamtpopulation); Rilpivirin versus Efavirenz

Mit einem *Odds Ratio*-Gesamtschätzer [95%-KI] von 0,96 [0,75; 1,23] wird das Ergebnis aus der Woche 48 Analyse, dass kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen hinsichtlich Wirksamkeit besteht, wenn die Gesamtpopulation betrachtet wird, bestätigt. Die Robustheit dieses Ergebnisses wird durch zwei Sensitivitätsanalysen (FEM statt REM und Ausschluss von Studie C204) bestätigt. Zu Woche 96 lagen noch keine Ergebnisse für die Zielpopulation vor, da die Daten derzeit noch ausgewertet werden.

4.3.1.3.1.2 Virologisches Versagen (Wirksamkeit) – RCT

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

In Tabelle 4-24 ist die Operationalisierung des Endpunkts „Virologisches Versagen (Wirksamkeit)“ in den einzelnen RCT dargestellt. Tabelle 4-25 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt „Virologisches Versagen (Wirksamkeit)“.

Tabelle 4-24: Operationalisierung von „Virologisches Versagen (Wirksamkeit)“

Studie	Operationalisierung
C204	Wiederanstieg der Plasma-Viruslast auf >50 Viruskopien/ml zu Woche 48, gemessen an 2 aufeinander folgenden Untersuchungen mittels Roche Amplicor HIV-1 monitor® Test Version 1.5, nachdem der Patient virologisches Ansprechen erreicht hatte (<i>rebounder</i>) oder Absinken der Plasma-Viruslast auf <50 Viruskopien/ml zu Woche 48, gemessen an 2 aufeinander folgenden Untersuchungen nie erreicht (<i>never suppressed</i>) Dieser Endpunkt wurde mit der gleichen Operationalisierung zu Woche 96 erneut bewertet.
C209	Wiederanstieg der Plasma-Viruslast auf >50 Viruskopien/ml zu Woche 48,, gemessen an 2 aufeinander folgenden Untersuchungen mittels Amplicor HIV-1 monitor® Test Version 1.5, nachdem der Patient virologisches Ansprechen erreicht hatte (<i>rebounder</i>) oder Absinken der Plasma-Viruslast auf <50 Viruskopien/ml zu Woche 48, gemessen an 2 aufeinander folgenden Untersuchungen, nie erreicht (<i>never suppressed</i>) Dieser Endpunkt wurde mit der gleichen Operationalisierung zu Woche 96 erneut bewertet.
C215	Wiederanstieg der Plasma-Viruslast auf >50 Viruskopien/ml zu Woche 48, gemessen an 2 aufeinander folgenden Untersuchungen mittels Amplicor HIV-1 monitor® Test Version 1.5, nachdem der Patient virologisches Ansprechen erreicht hatte (<i>rebounder</i>) oder Absinken der Plasma-Viruslast auf <50 Viruskopien/ml zu Woche 48, gemessen an 2 aufeinander folgenden Untersuchungen, nie erreicht (<i>never suppressed</i>) Dieser Endpunkt wurde mit der gleichen Operationalisierung zu Woche 96 erneut bewertet.

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

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

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Virologisches Versagen (Wirksamkeit)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
C204	niedrig	nein	ja	nein	nein	niedrig
C209	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
C215	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In allen drei Studien wurde „Virologisches Versagen (Wirksamkeit)“ dadurch operationalisiert, dass eines von zwei Kriterien zutreffen musste. Entweder musste ein Wiederanstieg der Plasma-Viruslast auf >50 HIV-1-RNA-Kopien/ml an Woche 48, an zwei aufeinander folgenden Untersuchungen mittels des Amplicor HIV-1 monitor® Test Version 1.5 festgestellt werden, nachdem der Patient „Virologisches Ansprechen“ erreicht hatte (*Rebounder*) oder ein Absinken der Viruslast auf <50 HIV-1-RNA-Kopien/ml an 2 aufeinander folgenden Untersuchungen wurde bis Woche 48 nie erreicht (*never suppressed*). Hierbei gilt zu beachten, dass auch wiederholtes Absinken der Viruslast nach einem Rückfall, den Status des Patienten als *Non-Responder* nicht wieder in *Responder* änderte.

Zu Woche 96 der jeweiligen Studien wurde dieser Endpunkt erneut bewertet. Die Operationalisierung war in allen Fällen identisch zu der zu Woche 48. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts wird im Folgenden für Woche 48 und 96 gleich bewertet.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes wird auch hier in allen drei Studien, C209, C215 und C204, als niedrig eingeschätzt. Da auch hier die Untersuchungen im Rahmen von Laboruntersuchungen durchgeführt wurden, wird in Studie C204 nicht von einer Beeinflussbarkeit des Messergebnisses durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit der Patienten ausgegangen.

Die Ergebnisse für den Endpunkt „Virologisches Versagen (Wirksamkeit)“ zu Woche 48 sind in Tabelle 4-26 (Gesamtpopulation) und Tabelle 4-27 (Zielpopulation) zusammengefasst.

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

Tabelle 4-26: Ergebnisse für „Virologisches Versagen (Wirksamkeit)“ zu Woche 48, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation)

Studie	Rilpivirin			Efavirenz			Odds Ratio [95%-KI]	p-Wert
	N	ja (%)	nein (%)	N	ja (%)	nein (%)		
C204	93	9 (9,7)	84 (90,3)	89	5 (5,6)	84 (94,4)	1,80 [0,58; 5,60]	0,3098
C209	346	38 (11,0)	308 (89,0)	344	15 (4,4)	329 (95,6)	2,71 [1,46; 5,02]	0,0016
C215	340	24 (7,1)	316 (92,9)	338	18 (5,3)	320 (94,7)	1,35 [0,72; 2,54]	0,3507

Tabelle 4-27: Ergebnisse für „Virologisches Versagen (Wirksamkeit)“ zu Woche 48, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Studie	Rilpivirin			Efavirenz			Odds Ratio [95%-KI]	p-Wert
	N	ja (%)	nein (%)	N	ja (%)	nein (%)		
C204	61	3 (4,9)	58 (95,1)	56	3 (5,4)	53 (94,6)	0,91 [0,18; 4,73]	0,9144
C209	181	9 (5,0)	172 (95,0)	163	5 (3,1)	158 (96,9)	1,65 [0,54; 5,04]	0,3764
C215	187	5 (2,7)	182 (97,3)	167	6 (3,6)	161 (96,4)	0,74 [0,22; 2,46]	0,6201

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.

Der Unterschied zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der Vergleichstherapie Efavirenz wurde mittels Meta-Analyse untersucht (Abbildung 5).

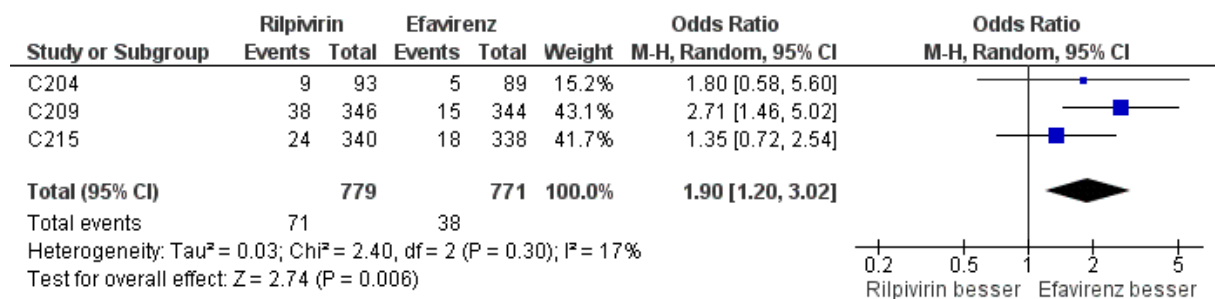


Abbildung 5: Meta-Analyse für „Virologisches Versagen (Wirksamkeit)“ zu Woche 48 (Odds Ratio, REM) aus RCT (Gesamtpopulation); Rilpivirin versus Efavirenz

Die Meta-Analyse für den Endpunkt „Virologisches Versagen (Wirksamkeit)“ zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil ($p=0,006$) von Efavirenz gegenüber Rilpivirin, wenn die Gesamtpopulation betrachtet wird. Der Odds Ratio-Gesamtschätzer [95%-KI] ergibt sich - bei geringer Heterogenität (Heterogenitätstest: $p=0,30$; $I^2=17\%$) in den Daten - zu 1,90 [1,20; 3,02]. Betrachtet man die Studien individuell, spiegelt sich diese signifikante Überlegenheit von Efavirenz gegenüber Rilpivirin allerdings nur in einer einzigen Studie (C209) wider. In den beiden anderen Studien wird kein statistisch signifikanter Vorteil einer Behandlung gegenüber der anderen beobachtet. In einer Sensitivitätsanalyse wurde die Robustheit der Ergebnisse bestätigt (Odds Ratio-Gesamtschätzer [95%-KI] im Fixed-Effect-Modell: 1,93 [1,29; 2,90]). Unter Ausschluss der Studie C204 ergibt sich im Rahmen einer weiteren Sensitivitätsanalyse ein statistisch knapp nicht signifikanter Gesamtschätzer. Da allerdings die Datenlage nun als heterogen bewertet wird (Heterogenitätstest: $p=0,12$; $I^2=58\%$) lässt sich der totale Schätzer für das Odds Ratio nicht interpretieren.

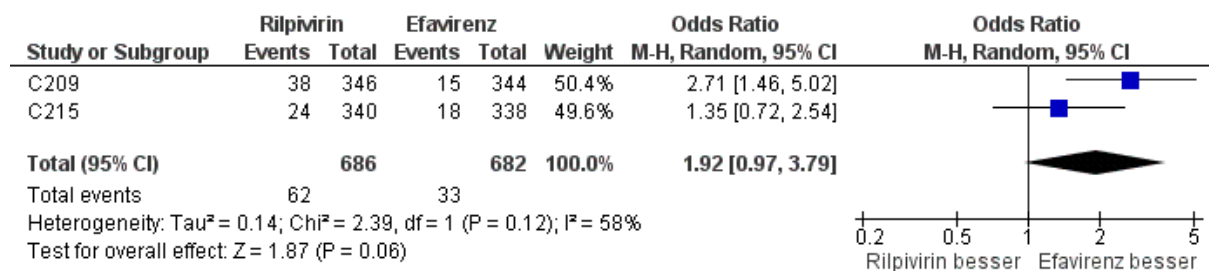


Abbildung 6: Meta-Analyse für „Virologisches Versagen (Wirksamkeit)“ zu Woche 48 (*Odds Ratio*, REM) aus RCT, ohne Studie C204 (Gesamtpopulation); Rilpivirin versus Efavirenz

Betrachtet man hingegen nur die Zielpopulation, liegt kein statistisch signifikanter Vorteil mehr für Efavirenz vor. Die Meta-Analyse zu „Virologisches Versagen (Wirksamkeit)“, basierend auf der Zielpopulation, ist in Abbildung 7 dargestellt.

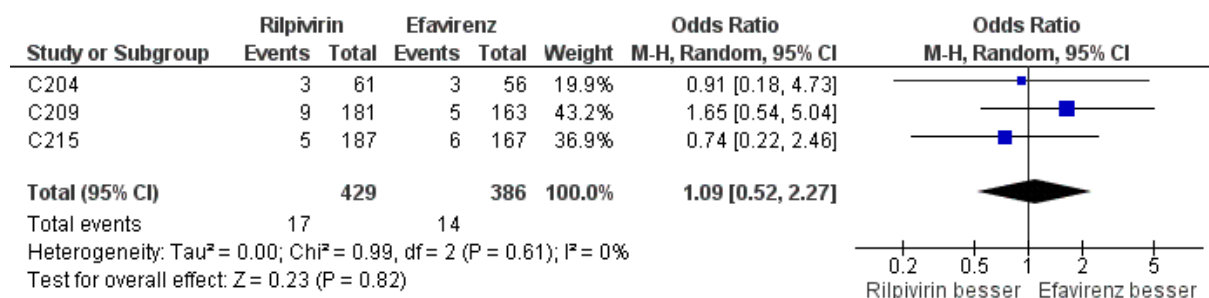


Abbildung 7: Meta-Analyse für „Virologisches Versagen (Wirksamkeit)“ zu Woche 48 (*Odds Ratio*, REM) aus RCT (Zielpopulation); Rilpivirin versus Efavirenz

Der *Odds Ratio*-Gesamtschätzer [95%-KI] ergibt sich hier, bei homogener Datenlage (Heterogenitätstest: $p=0,61$; $I^2=0\%$) zu 1,09 [0,52; 2,27]. Das heißt, dass, wenn die zulassungsrelevante Zielpopulation betrachtet wird, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen hinsichtlich „Virologisches Versagen (Wirksamkeit)“ besteht. Innerhalb einer Sensitivitätsanalyse (FEM statt REM) wird die Robustheit dieses Ergebnisses bestätigt. Schließt man Studie C204 im Rahmen einer weiteren Sensitivitätsanalyse aus, wird auch dadurch die Robustheit der Ergebnisse bestätigt.

In Tabelle 4-28 werden die Ergebnisse zum Endpunkt „Virologisches Versagen (Wirksamkeit)“ zu Woche 96, basierend auf der Gesamtpopulation, dargestellt.

Tabelle 4-28: Ergebnisse für „Virologisches Versagen (Wirksamkeit)“ zu Woche 96, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation)

Studie	Rilpivirin			Efavirenz			Odds Ratio [95%-KI]	p-Wert
	N	ja (%)	nein (%)	N	ja (%)	nein (%)		
C204	93	8 (8,6)	85 (91,4)	89	7 (7,9)	82 (92,1)	1,10 [0,38; 3,18]	0,8566
C209	346	45 (13,0)	301 (87,0)	344	16 (4,7)	328 (95,3)	3,06 [1,70; 5,54]	0,0002
C215	340	34 (10,0)	306 (90,0)	338	24 (7,1)	314 (92,9)	1,45 [0,84; 2,51]	0,1791

In Abbildung 8 wird der Unterschied zwischen den Behandlungen Rilpivirin und Efavirenz hinsichtlich „Virologisches Versagen (Wirksamkeit)“ zu Woche 96 per Meta-Analyse untersucht.

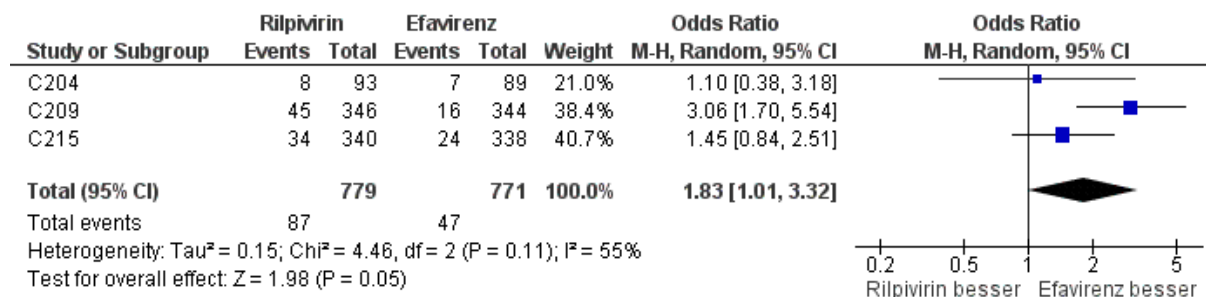


Abbildung 8: Meta-Analyse für „Virologisches Versagen (Wirksamkeit)“ zu Woche 96 (Odds Ratio, REM) aus RCT (Gesamtpopulation); Rilpivirin versus Efavirenz

Der Odds Ratio-Gesamtschätzer [95%-KI] mittels *Random-Effect*-Modell ist 1,83 [1,01; 3,32]. Allerdings wird hier eine erhöhte Heterogenität (Heterogenitätstest: $p=0,11$; $I^2=55\%$) in der Datenlage gefunden, was den Gesamtschätzer nicht interpretierbar macht. Dieses Ergebnis wird auch durch Entfernen der Daten aus Studie C204 bestätigt.

Zu Woche 96 lagen noch keine Ergebnisse für die Zielpopulation vor.

4.3.1.3.1.3 Virologisches Versagen (Resistenzen) – RCT

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

In Tabelle 4-29 ist die Operationalisierung des Endpunkts „Virologisches Versagen (Resistenzen)“ in den einzelnen RCT dargestellt. Tabelle 4-30 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt „Virologisches Versagen (Resistenzen)“.

Tabelle 4-29: Operationalisierung von „Virologisches Versagen (Resistenzen)“

Studie	Operationalisierung
C204	Phänotypisches und genotypisches Testen von Resistenzen mittels virco® TYPE HIV-1 und Antivirogramm® zu Woche 48. Proben von mononukleären Zellen des peripheren Blutes wurden zur Bestimmung der archivierten viralen Resistenz entnommen. Untersuchungsergebnisse wurden zentral durch den verantwortlichen Virologen (<i>protocol virologist</i>) ausgewertet. Dieser Endpunkt wurde mit der gleichen Operationalisierung zu Woche 96 erneut bewertet.
C209	Phänotypisches und genotypisches Testen von Resistenzen mittels virco® TYPE HIV-1 und Antivirogramm® zu Woche 48. Proben von mononukleären Zellen des peripheren Blutes wurden zur Bestimmung der archivierten viralen Resistenz entnommen. Untersuchungsergebnisse wurden zentral durch den verantwortlichen Virologen (<i>study virologist</i>) ausgewertet. Dieser Endpunkt wurde mit der gleichen Operationalisierung zu Woche 96 erneut bewertet.
C215	Phänotypisches und genotypisches Testen von Resistenzen mittels virco® TYPE HIV-1 und Antivirogramm® zu Woche 48. Proben von mononukleären Zellen des peripheren Blutes wurden zur Bestimmung der archivierten viralen Resistenz entnommen. Untersuchungsergebnisse wurden zentral durch den verantwortlichen Virologen (<i>study virologist</i>) ausgewertet. Dieser Endpunkt wurde mit der gleichen Operationalisierung zu Woche 96 erneut bewertet.

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 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Virologisches Versagen (Resistenzen)“ 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
C204	niedrig	nein	ja	nein	nein	niedrig
C209	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
C215	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In den beiden Studien C209 und C215 wurde „Virologisches Versagen (Resistenzen)“ anders definiert als „Virologisches Versagen (Wirksamkeit)“. *Non-Responder* aufgrund Resistenzen mussten folgende Kriterien erfüllen:

- Erst zwei aufeinander folgende Untersuchungen der Viruslast <50 HIV-1-RNA-Kopien/ml, gefolgt von zwei aufeinander folgenden Untersuchungen der Viruslast ≥ 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml (\approx *Rebounder*)

oder

- Erst zwei aufeinander folgende Untersuchungen der Viruslast <50 Viruskopien/ml und dann die Behandlung abgebrochen, mit einem zuletzt gemessenen Viruslastwert von ≥ 50 Viruskopien/ml (\approx Behandlung abgebrochen während Viruslast nicht unter Nachweisgrenze)

oder

- Nie zwei aufeinander folgende Untersuchungen der Viruslast <50 HIV-1-RNA-Kopien/ml erreicht und einen Anstieg der Viruslast um mindestens $0,5 \log$ HIV-1-RNA-Kopien/ml über den Tiefpunkt aufweisen (\approx *never suppressed*)

Patienten, die diesen Kriterien entsprachen, wurden an zwei Zeitpunkten untersucht: (1) am Zeitpunkt des Versagens, definiert als erster Zeitpunkt während oder nach virologischem Versagen, an dem genotypische und phänotypische Daten verfügbar waren; (2) am Zeitpunkt des Behandlungsendes, definiert als letzter Zeitpunkt innerhalb der Behandlungsphase, an dem genotypische und phänotypische Daten verfügbar waren. Nur *Non-Responder*, die an der *Baseline* und dem Zeitpunkt des Versagens (und/oder dem Behandlungsende) Daten aufwiesen, sind in die Auswertung der viralen genotypischen und phänotypischen Änderungen innerhalb der Resistenzanalyse eingegangen. Hier werden nur die Ergebnisse zum Zeitpunkt des Versagens betrachtet, da sie (1) zeigen, ob und welche Veränderungen gegenüber dem Wildtyp aufgetreten sind und (2) entscheidend sind für die dem Patienten noch zur Verfügung stehenden Therapieoptionen. Neu entstehende Mutationen waren solche, die bei Versagen oder Behandlungsende vorhanden waren, aber bei *Baseline* noch nicht.

Generell unterschied man folgende Mutationen:

- RT-Mutationen (jegliche Änderung im Gen der Reversen Transkriptase im Vergleich zur Wildtyp-HIV-1/HXB2-Referenzsequenz)
- Mit einer NNRTI-Resistenz assoziierte Mutationen (NNRTI RAMs)
- Mit einer N(t)RTI-Resistenz assoziierte Mutationen (N(t)RTI RAMs)

In der Studie C204 wurden für die Resistenzanalyse Patienten, die „Virologisches Versagen (Resistenzen)“ durch einen Rückfall erlebt haben, definiert durch folgendes Kriterium: Viruslast $>0,5 \log_{10}$ HIV-1-RNA-Kopien/ml über dem Tiefpunkt an zwei aufeinander folgenden Untersuchungen, gefolgt von zwei aufeinander folgenden Untersuchungen der Viruslast $>1 \log_{10}$ HIV-1-RNA-Kopien/ml unter *Baseline*. Um genotypische und phänotypische Daten aufzuweisen, war es nötig, dass der Patient eine Viruslast von >1000 Kopien/mL aufweist.

Aufgrund dieser verschiedenen Operationalisierungen des Endpunkts „Virologisches Versagen (Resistenzen)“ in den beiden Phase-III-Studien und der Phase-II-Studie, wird Studie C204 nicht in der Meta-Analyse dieses Endpunkts eingeschlossen. Die Ergebnisse werden aber, soweit verfügbar, kommentarlos in separaten Tabellen dargestellt.

Zu Woche 96 der jeweiligen Studien wurde dieser Endpunkt erneut erhoben. Die Operationalisierung war in allen Fällen identisch zu der zu Woche 48. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts wird im Folgenden für Woche 48 und 96 gleich bewertet.

Eine Verblindung der Endpunkterheber war in beiden Studien gegeben, das ITT-Prinzip wurde jeweils adäquat umgesetzt und es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Da es auch keine sonstigen, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren gab, wird hier jeweils von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

Hier werden Ergebnisse zu „Virologisches Versagen (Resistenzen)“, „Patienten mit RT-Mutationen“, „NNRTI RAMs (erweitert)“ und „N(t)RTI RAMs (IAS-USA)“ dargestellt. Dabei wird die Anzahl der RT-Mutationen relativ zu der kompletten Studienpopulation dargestellt. Da nicht für alle Patienten, die unter die Definition der Resistenzanalyse gefallen sind, Daten einer Genotypisierung vorliegen, ist die Zahl der gesamten Patienten mit „Virologischen Versagen (Resistenzen)“ höher als die Angabe der Patientenzahlen auf deren Basis die Anzahl an „Patienten mit RT-Mutationen“, „NNRTI RAMs (erweitert)“ und „N(t)RTI RAMs (IAS-USA)“ berechnet werden. Die Ergebnisse zu diesen Endpunkten sind also relativ zu der Anzahl der Patienten dargestellt, für die Daten einer Genotypisierung vorlagen. „Patienten mit RT-Mutationen“ sind hier diejenigen Patienten, für die genotypische Daten vorlagen und in deren Proben mindestens eine RT-Mutation gefunden wurde. Dabei unterschieden sich die Definitionen „NNRTI RAMs (erweitert)“ und „N(t)RTI RAMs (IAS-USA)“ in der Anzahl und Art von Mutationen, die sie abdecken:

NNRTI RAMs (erweitert): V90I, A98G, L100I, K101E/H/P/Q, K103H/N/S/T, V106A/I/M, V108I, E138A/G/K/Q/R, V179D/E/F/G/I/T, Y181C/I/V, Y188C/H/L, V189I, G190A/C/E/Q/S, H221Y, P225H, F227C/L, M230I/L, P236L, K238N/T, Y318F.

N(t)RTI RAMs (IAS-USA): M41L, A62V, K65R, D67N, 69ins, K70E/R, L74V, V75I, F77L, Y115F, F116Y, Q151M, M184I/V, L210W, T215F/Y, K219E/Q.

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.

In Tabelle 4-31 und Tabelle 4-33 werden die Ergebnisse für den Endpunkt „Virologisches Versagen (Resistenzen)“ zu Woche 48 getrennt für die Gesamtpopulation und die Zielpopulation betrachtet.

Tabelle 4-31: Ergebnisse für „Virologisches Versagen (Resistenzen)“ zu Woche 48, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation)

Studie	Rilpivirin			Efavirenz			Odds Ratio [95%-KI]	p-Wert
	N	ja (%)	nein (%)	N	ja (%)	nein (%)		
Virologisches Versagen (Resistenzen)								
C209	346	45 (13,0)	301 (87,0)	344	19 (5,5)	325 (94,5)	2,56 [1,46; 4,47]	0,0010
C215	340	27 (7,9)	313 (92,1)	338	20 (5,9)	318 (94,1)	1,37 [0,75; 2,50]	0,3012
Patienten mit RT-Mutationen (entweder N(t)RTI- oder NNRTI-assoziierte RAMs) innerhalb der untersuchten Proben								
C209	40	29 (72,5)	11 (27,5)	13	8 (61,5)	5 (38,5)	1,65 [0,44; 6,14]	0,4568
C215	22	15 (68,2)	7 (31,8)	15	8 (53,3)	7 (46,7)	1,88 [0,48; 7,26]	0,3629
NNRTI RAMs (erweitert)								
C209	40	26 (65,0)	14 (35,0)	13	8 (61,5)	5 (38,5)	1,16 [0,32; 4,23]	0,8212
C215	22	13 (59,1)	9 (40,9)	15	7 (46,7)	8 (53,3)	1,65 [0,44; 6,20]	0,4579
N(t)RTI RAMs (IAS-USA)								
C209	40	28 (70,0)	12 (30,0)	13	4 (30,8)	9 (69,2)	5,25 [1,35; 20,42]	0,0167
C215	22	14 (63,6)	8 (36,4)	15	5 (33,3)	10 (66,7)	3,50 [0,88; 13,93]	0,0754

IAS-USA = International Antiviral Society-USA

Tabelle 4-32: Ergebnisse für „Virologisches Versagen (Resistenzen)“ zu Woche 48, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation), Studie C204

Studie	Rilpivirin			Efavirenz			Odds Ratio [95%-KI]	p-Wert
	N	ja (%)	nein (%)	N	ja (%)	nein (%)		
Virologisches Versagen (Resistenzen)								
C204	93	8 (8,6)	85 (91,4)	89	6 (6,7)	83 (93,3)	1,30 [0,43; 3,91]	0,6385
Patienten mit RT-Mutationen (entweder N(t)RTI- oder NNRTI-assoziierte RAMs) innerhalb der untersuchten Proben								
C204	k.A.							
NNRTI RAMs (erweitert)								
C204	6	4 (66,7)	2 (33,3)	3	3 (100,0)	0 (0,0)	0,26 [0,01; 7,27]	0,4258
N(t)RTI RAMs (IAS-USA)								
C204	6	4 (66,7)	2 (33,3)	3	0 (0,0)	3 (100,0)	12,60 [0,45; 356,37]	0,1373

k.A. = keine Angaben

IAS-USA = International Antiviral Society-USA

Tabelle 4-33: Ergebnisse für „Virologisches Versagen (Resistenzen)“ zu Woche 48, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Studie	Rilpivirin			Efavirenz			Odds Ratio [95%-KI]	p-Wert
	N	ja (%)	nein (%)	N	ja (%)	nein (%)		
Virologisches Versagen (Resistenzen)								
C209	181	13 (7,2)	168 (92,8)	163	7 (4,3)	156 (95,7)	1,72 [0,67; 4,43]	0,2581
C215	187	6 (3,2)	181 (96,8)	167	9 (5,4)	158 (94,6)	0,58 [0,20; 1,67]	0,3144
Patienten mit RT-Mutationen (entweder N(t)RTI- oder NNRTI-assoziierte RAMs) innerhalb der untersuchten Proben								
C209	11	6 (54,5)	5 (45,5)	5	2 (40,0)	3 (60,0)	1,80 [0,21; 15,41]	0,5916
C215	4	2 (50,0)	2 (50,0)	6	4 (66,7)	2 (33,3)	0,50 [0,04; 6,68]	0,6003
NNRTI RAMs (erweitert)								
C209	11	4 (36,4)	7 (63,6)	5	2 (40,0)	3 (60,0)	0,86 [0,10; 7,51]	0,8893
C215	4	2 (50,0)	2 (50,0)	6	3 (50,0)	3 (50,0)	1,00 [0,08; 12,56]	1,0000
N(t)RTI RAMs (IAS-USA)								
C209	11	5 (45,5)	6 (54,5)	5	0 (0,0)	5 (100,0)	9,31 [0,42; 208,64]	0,1597
C215	4	2 (50,0)	2 (50,0)	6	2 (33,3)	4 (66,7)	2,00 [0,15; 26,73]	0,6003

Tabelle 4-34: Ergebnisse für „Virologisches Versagen (Resistenzen)“ zu Woche 48, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation), Studie C204

Studie	Rilpivirin			Efavirenz			Odds Ratio [95%-KI]	p-Wert
	N	ja (%)	nein (%)	N	ja (%)	nein (%)		
Virologisches Versagen (Resistenzen)								
C204	61	3 (4,9)	58 (95,1)	56	4 (7,1)	52 (92,9)	0,67 [0,14; 3,15]	0,6142
Patienten mit RT-Mutationen (entweder N(t)RTI- oder NNRTI-assoziierte RAMs) innerhalb der untersuchten Proben								
C204	2	1 (50,0)	1 (50,0)	1	1 (100,0)	0 (0,0)	0,33 [0,01; 16,80]	0,5828
NNRTI RAMs (erweitert)								
C204	2	1 (50,0)	1 (50,0)	1	1 (100,0)	0 (0,0)	0,33 [0,01; 16,80]	0,5828
N(t)RTI RAMs (IAS-USA)								
C204	2	1 (50,0)	1 (50,0)	1	0 (0,0)	1 (100,0)	3,0 [0,06; 151,19]	0,5828

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.

In Abbildung 9 ist die Meta-Analyse für „Virologisches Versagen (Resistenzen)“ zu Woche 48, basierend auf der Gesamtpopulation, dargestellt.

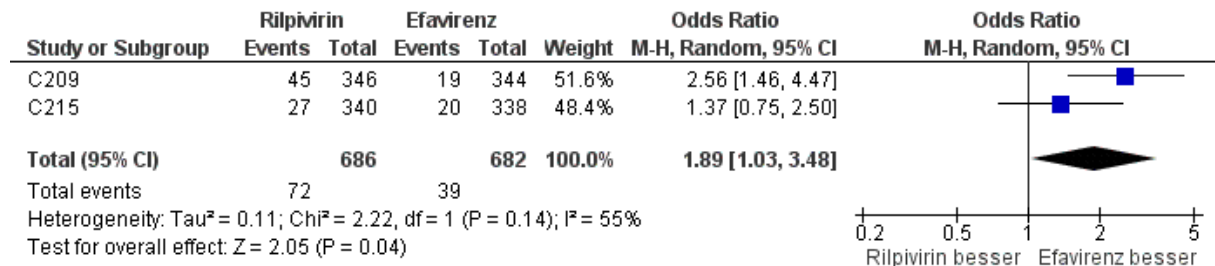


Abbildung 9: Meta-Analyse für „Virologisches Versagen (Resistenzen)“ zu Woche 48 (*Odds Ratio*, REM) aus RCT (Gesamtpopulation); Rilpivirin versus Efavirenz

Die Meta-Analyse für „Virologisches Versagen (Resistenzen)“ zeigt einen statistisch knapp signifikanten Vorteil ($p=0,04$) für das Arzneimittel Efavirenz, wenn die Gesamtpopulation betrachtet wird. Der *Odds Ratio*-Gesamtschätzer [95%-KI] ergibt sich dabei zu 1,89 [1,03; 3,48]. Da die Datenlage nun als erhöht heterogen (Heterogenitätstest: $p=0,14$; $I^2=55\%$) bewertet wird, ist dieser Schätzer allerdings nicht interpretierbar. In einer Sensitivitätsanalyse (FEM statt REM) bestätigt sich die Robustheit dieses Ergebnisses.

In Abbildung 10 wird die Meta-Analyse des Endpunkts „Virologisches Versagen (Resistenzen)“ zu Woche 48 auf Basis der Zielpopulation dargestellt.

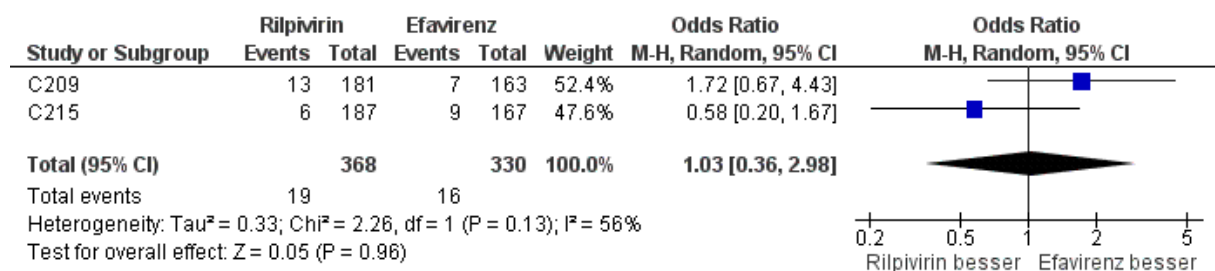


Abbildung 10: Meta-Analyse für „Virologisches Versagen (Resistenzen)“ zu Woche 48 (*Odds Ratio*, REM) aus RCT (Zielpopulation); Rilpivirin versus Efavirenz

Der statistisch signifikante Vorteil der Efavirenz Behandlung gegenüber Rilpivirin, der in der Meta-Analyse basierend auf der Gesamtpopulation festgestellt wurde, kann nun hier, bei Betrachtung der Zielpopulation, nicht mehr festgestellt werden. Da die Datenlage hier als heterogen bewertet wird (Heterogenitätstest: $p=0,13$; $I^2=56\%$), kann kein interpretierbarer Gesamtschätzer berechnet werden. In einer Sensitivitätsanalyse (FEM statt REM) wird die Robustheit dieses Ergebnisses bestätigt. Aufgrund der Ergebnisse der einzelnen Studien kann

allerdings davon ausgegangen werden, dass kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen besteht.

Die Meta-Analyse für „Patienten mit RT-Mutationen“ zu Woche 48, basierend auf der Gesamtpopulation, ist in Abbildung 11 dargestellt.

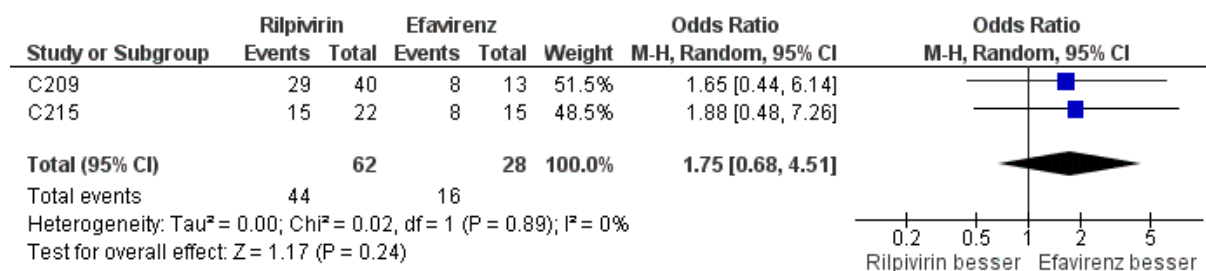


Abbildung 11: Meta-Analyse für „Patienten mit RT-Mutationen“ zu Woche 48 (*Odds Ratio*, REM) aus RCT (Gesamtpopulation); Rilpivirin versus Efavirenz

Hinsichtlich „Patienten mit RT-Mutationen“ zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen ($p=0,24$). Der *Odds Ratio*-Gesamtschätzer [95%-KI] ergibt sich – bei homogener Datenlage (Heterogenitätstest: $p=0,89$, $I^2=0\%$) – zu 1,75 [0,68; 4,51]. Die Robustheit dieses Ergebnisses wird durch eine Sensitivitätsanalyse (FEM statt REM) bestätigt. Da allerdings hier nur sehr wenige Patientenzahlen zugrunde liegen, ist dieses Ergebnis mit großer Vorsicht zu interpretieren.

In Abbildung 12 wird die Meta-Analyse des Endpunkts „Patienten mit RT-Mutationen“ zu Woche 48 auf Basis der Zielpopulation dargestellt.

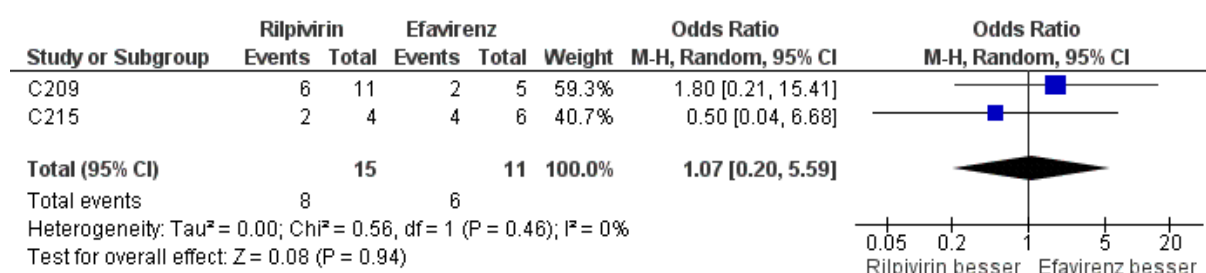


Abbildung 12: Meta-Analyse für „Patienten mit RT-Mutationen“ zu Woche 48 (*Odds Ratio*, REM) aus RCT (Zielpopulation); Rilpivirin versus Efavirenz

Auch hier, bei Betrachtung der Zielpopulation, kann – bei homogener Datenlage (Heterogenitätstest: $p=0,46$; $I^2=0\%$) – kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,94$) zwischen den beiden Behandlungen beobachtet werden (*Odds Ratio*-Gesamtschätzer [95%-KI]: 1,07 [0,20; 5,59]). Eine Sensitivitätsanalyse (FEM statt REM) bestätigt die Robustheit

des Ergebnisses. Da allerdings hier nur sehr wenige Patientenzahlen zugrunde liegen, ist dieses Ergebnis mit großer Vorsicht zu interpretieren.

In Abbildung 13 werden die Patientenzahlen die „NNRTI RAMs (erweitert)“ zu Woche 48 aufwiesen, basierend auf der Gesamtpopulation, dargestellt.

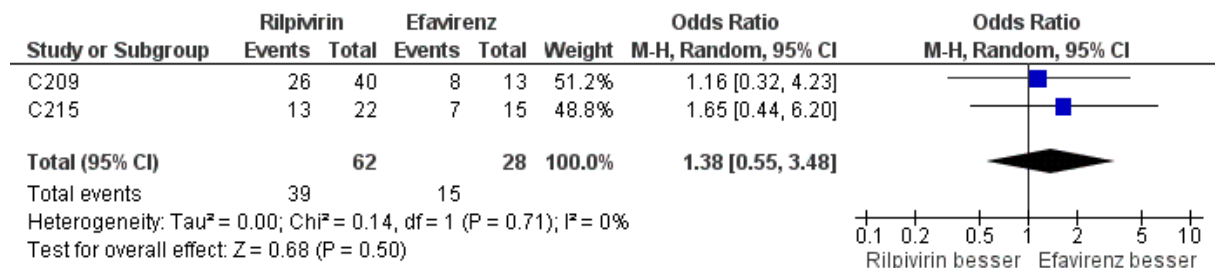


Abbildung 13: Meta-Analyse für „NNRTI RAMs (erweitert)“ zu Woche 48 (*Odds Ratio*, REM) aus RCT (Gesamtpopulation); Rilpivirin versus Efavirenz

Die Datenlage wird als homogen bewertet (Heterogenitätstest: $p=0,71$; $I^2=0\%$), wodurch sich ein interpretierbarer *Odds Ratio*-Gesamtschätzer [95%-KI] von 1,38 [0,55; 3,48] berechnen lässt. Mit einem Wert von $p=0,50$ konnte hier allerdings kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen festgestellt werden, wenn die Gesamtpopulation betrachtet wird. Innerhalb einer Sensitivitätsanalyse, mittels FEM statt REM, wird die Robustheit dieses Ergebnisses bestätigt.

In Abbildung 14 wird die Meta-Analyse des Endpunkts „NNRTI RAMs (erweitert)“ zu Woche 48 auf Basis der Zielpopulation dargestellt.

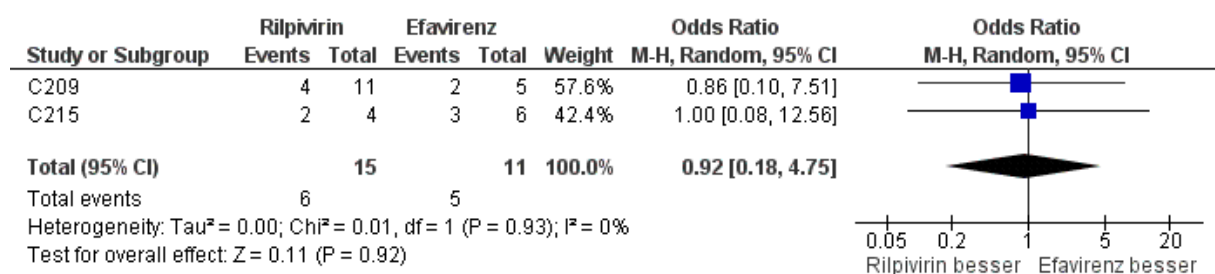


Abbildung 14: Meta-Analyse für „NNRTI RAMs (erweitert)“ zu Woche 48 (*Odds Ratio*, REM) aus RCT (Zielpopulation); Rilpivirin versus Efavirenz

Der Test auf Unterschiede zwischen den Behandlungen zeigt mit einem p -Wert von 0,92 einen statistisch eindeutig nicht signifikanten Unterschied zwischen Rilpivirin und Efavirenz. Bei homogener Datenlage (Heterogenitätstest: $p=0,93$; $I^2=0\%$), wird ein *Odds Ratio*-Gesamtschätzer [95%-KI] von 0,92 [0,18; 4,75] berechnet. Da dieses Ergebnis allerdings nur

auf sehr kleinen Patientenzahlen beruht, ist es mit großer Vorsicht zu interpretieren. In einer Sensitivitätsanalyse wird die Robustheit dieses Ergebnisses bestätigt.

Die Meta-Analyse zu „N(t)RTI RAMs (IAS-USA)“ zu Woche 48, basierend auf der Gesamtpopulation, ist in Abbildung 15 dargestellt.

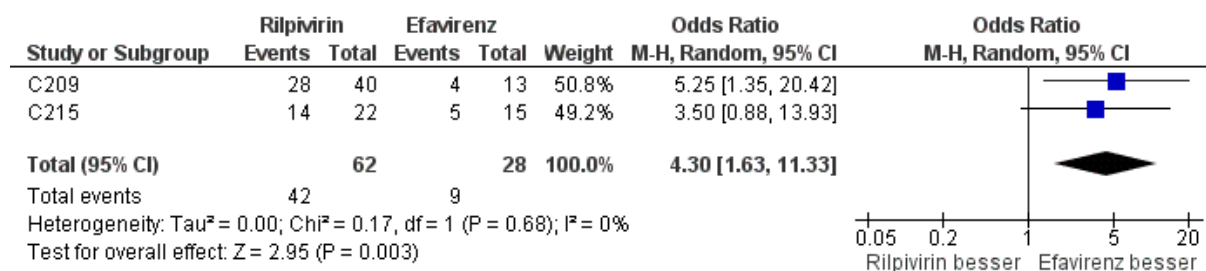


Abbildung 15: Meta-Analyse für „N(t)RTI RAMs (IAS-USA)“ zu Woche 48 (*Odds Ratio*, REM) aus RCT (Gesamtpopulation); Rilpivirin versus Efavirenz

Bei homogener Datenlage (Heterogenitätstest: $p=0,68$; $I^2=0\%$) wird hier ein *Odds Ratio*-Gesamtschätzer [95%-KI] von 4,30 [1,63; 11,33] berechnet. Damit lässt sich hier ein statistisch signifikanter Vorteil ($p=0,003$) des Arzneimittels Efavirenz gegenüber Rilpivirin ableiten, wenn die Gesamtpopulation betrachtet wird. Bei einer Sensitivitätsanalyse (FEM statt REM) wird die Robustheit dieses Ergebnisses bestätigt. Allerdings muss dieses Ergebnis vorsichtig interpretiert werden, da es auf einer nur sehr kleinen Patientenzahl basiert.

In Abbildung 16 wird die Meta-Analyse des Endpunkts „N(t)RTI RAMs (IAS-USA)“ zu Woche 48 auf Basis der Zielpopulation dargestellt.

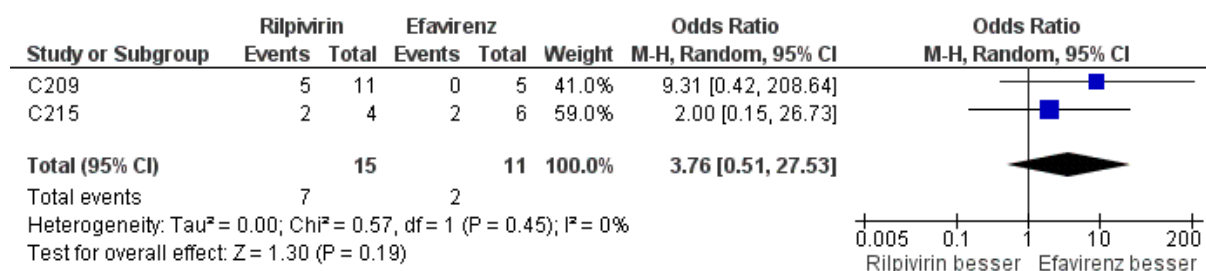


Abbildung 16: Meta-Analyse für „N(t)RTI RAMs (IAS-USA)“ zu Woche 48 (*Odds Ratio*, REM) aus RCT (Zielpopulation); Rilpivirin versus Efavirenz

Die Meta-Analyse zeigt hier keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p=0,19$) zwischen den Behandlungen hinsichtlich des Auftretens N(t)RTI Resistenz-assoziiierter Mutationen, wenn die Zielpopulation betrachtet wird. Der *Odds Ratio*-Gesamtschätzer [95%-KI] beläuft

sich hier auf 3,76 [0,51; 27,53], bei homogener Datenlage (Heterogenitätstest: $p=0,45$; $I^2=0\%$). Aufgrund der kleinen Patientenzahlen ist dieses Ergebnis allerdings mit Vorsicht zu interpretieren. Im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse (FEM statt REM) wird dieses Ergebnis bestätigt (*Odds Ratio*-Gesamtschätzer [95%-KI] im *Fixed-Effect*-Modell: 4,27 [0,65; 28,10]).

In Tabelle 4-35 werden die Ergebnisse zum Endpunkt „Virologisches Versagen (Resistenzen)“ zu Woche 96 dargestellt.

Tabelle 4-35: Ergebnisse für „Virologisches Versagen (Resistenzen)“ zu Woche 96, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation)

Studie	Rilpivirin		Efavirenz			Odds Ratio [95%-KI]	p-Wert	
	N	ja (%)	nein (%)	N	ja (%)			nein (%)
Virologisches Versagen (Resistenzen)								
C209	346	56 (16,2)	290 (83,8)	344	23 (6,7)	321 (93,3)	2,70 [1,62; 4,49]	0,0001
C215	340	40 (11,8)	300 (88,2)	338	29 (8,6)	309 (91,4)	1,42 [0,86; 2,35]	0,1719
Patienten mit RT-Mutationen (entweder N(t)RTI- oder NNRTI-assoziierte RAMs) innerhalb der untersuchten Proben								
C209	52	34 (65,4)	18 (34,6)	18	13 (72,2)	5 (27,8)	0,73 [0,22; 2,36]	0,5953
C215	34	21 (61,8)	13 (38,2)	24	14 (58,3)	10 (41,7)	1,15 [0,40; 3,35]	0,7925
NNRTI RAMs (erweitert)								
C209	52	29 (55,8)	23 (44,2)	18	9 (50,0)	9 (50,0)	1,26 [0,43; 3,69]	0,6722
C215	34	17 (50,0)	17 (50,0)	24	11 (45,8)	13 (54,2)	1,18 [0,41; 3,37]	0,7545
N(t)RTI RAMs (IAS-USA)								
C209	52	31 (59,6)	21 (40,4)	18	5 (27,8)	13 (72,2)	3,84 [1,19; 12,38]	0,0243
C215	34	17 (50,0)	17 (50,0)	24	6 (25,0)	18 (75,0)	3,00 [0,96; 9,40]	0,0595

Tabelle 4-36: Ergebnisse für „Virologisches Versagen (Resistenzen)“ zu Woche 96, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation), Studie C204

Studie	Rilpivirin			Efavirenz			Odds Ratio [95%-KI]	p-Wert
	N	ja (%)	nein (%)	N	ja (%)	nein (%)		
Virologisches Versagen (Resistenzen)								
C204	k.A.							
Patienten mit RT-Mutationen (entweder N(t)RTI- oder NNRTI-assoziierte RAMs) innerhalb der untersuchten Proben								
C204	8	5 (62,5)	3 (37,5)	5	3 (60,0)	2 (40,0)	1,11 [0,11; 10,99]	0,9282
NNRTI RAMs (erweitert)								
C204	k.A.							
N(t)RTI RAMs (IAS-USA)								
C204	k.A.							

In Abbildung 17 ist die Meta-Analyse für „Virologisches Versagen (Resistenzen)“ zu Woche 96 dargestellt.

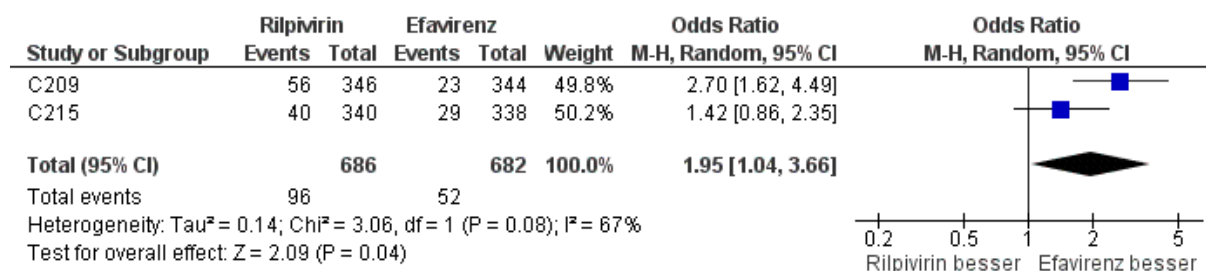


Abbildung 17: Meta-Analyse für „Virologisches Versagen (Resistenzen)“ zu Woche 96 (*Odds Ratio*, REM) aus RCT (Gesamtpopulation); Rilpivirin versus Efavirenz

Die Meta-Analyse für „Virologisches Versagen (Resistenzen)“ ergibt ein statistisch knapp signifikantes Ergebnis zugunsten von Efavirenz ($p=0,04$), mit einem *Odds Ratio*-Gesamtschätzer [95%-KI] von 1,95 [1,04; 3,66]. Da allerdings die Datenlage hier als sehr heterogen bewertet wird (Heterogenitätstest: $p=0,08$; $I^2=67\%$), lässt sich auf Basis dieses Schätzers keine verlässliche Aussage treffen.

In Abbildung 18 ist die Meta-Analyse für „Patienten mit RT-Mutationen“ zu Woche 96 dargestellt.

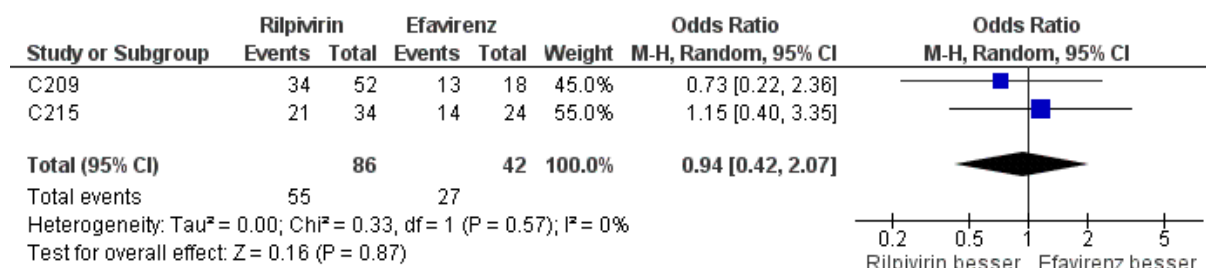


Abbildung 18: Meta-Analyse für „Patienten mit RT-Mutationen“ zu Woche 96 (*Odds Ratio*, REM) aus RCT (Gesamtpopulation); Rilpivirin versus Efavirenz

In der Meta-Analyse kann kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,87$) zwischen den beiden Behandlungen festgestellt werden, was die Ergebnisse der Woche 48 bestätigt. Der *Odds Ratio*-Gesamtschätzer [95%-KI] ergibt sich hier – bei homogener Datenlage (Heterogenitätstest: $p=0,57$; $I^2=0\%$) – zu 0,94 [0,42; 2,07]. Dieses Ergebnis wird durch eine Sensitivitätsanalyse (FEM statt REM) bestätigt.

Die Meta-Analyse der „NNRTI RAMs (erweitert)“ zu Woche 96 ist in Abbildung 19 dargestellt.

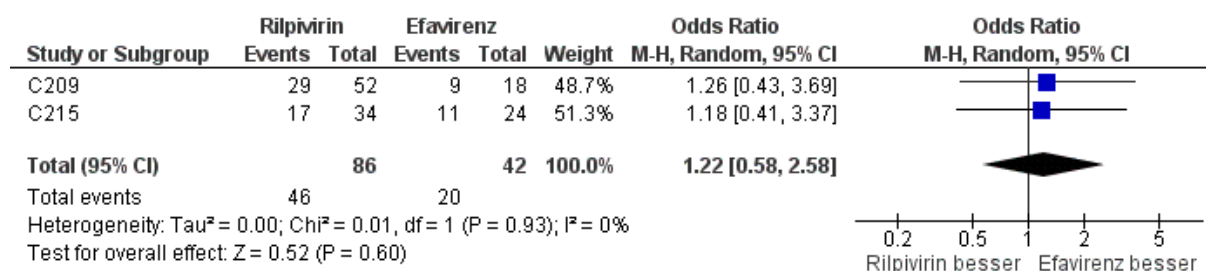


Abbildung 19: Meta-Analyse für „NNRTI RAMs (erweitert)“ zu Woche 96 (*Odds Ratio*, REM) aus RCT (Gesamtpopulation); Rilpivirin versus Efavirenz

Der *Odds Ratio*-Gesamtschätzer [95%-KI] ergibt sich hier – bei homogener Datenlage (Heterogenitätstest: $p=0,93$; $I^2=0\%$) – zu 1,22 [0,58; 2,58]. Allerdings lässt sich hier kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,60$) zwischen den Behandlungen erkennen, was die Ergebnisse der 48-Wochen-Daten bestätigt. Eine Sensitivitätsanalyse, mittels FEM statt REM, bestätigt die Robustheit dieses Ergebnisses.

In Abbildung 20 ist die Meta-Analyse für „N(t)RTI RAMs (IAS-USA)“ zu Woche 96 dargestellt.

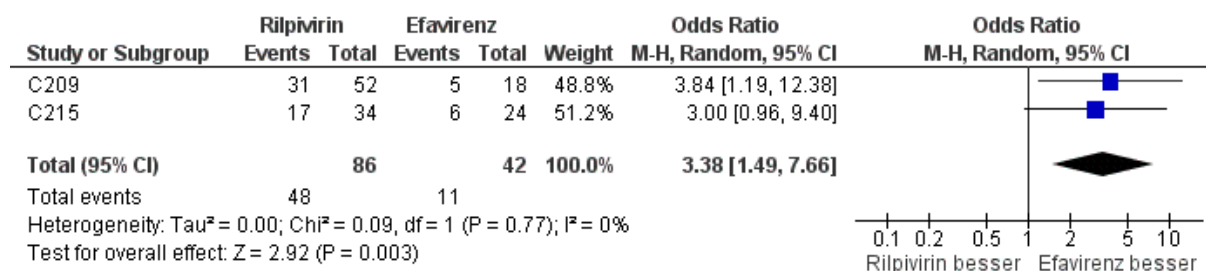


Abbildung 20: Meta-Analyse für „N(t)RTI RAMs (IAS-USA)“ zu Woche 96 (*Odds Ratio*, REM) aus RCT (Gesamtpopulation); Rilpivirin versus Efavirenz

Die Meta-Analyse ergibt – bei homogener Datenlage (Heterogenitätstest: $p=0,77$; $I^2=0\%$) – einen statistisch signifikanten Vorteil ($p=0,003$) von Efavirenz gegenüber Rilpivirin, wenn die Gesamtpopulation betrachtet wird. Insgesamt wird ein *Odds Ratio*-Gesamtschätzer [95%-KI] von 3,38 [1,49; 7,66] berechnet. Das bedeutet, dass sich der Vorteil von Efavirenz gegenüber Rilpivirin bezüglich der Woche 48 Ergebnisse der „N(t)RTI RAMs (erweitert)“ verkleinert hat, aber dennoch recht deutlich bleibt.

Zu Woche 96 lagen noch keine Ergebnisse für die Zielpopulation vor.

4.3.1.3.1.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2) – RCT

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

In Tabelle 4-37 ist die Operationalisierung des Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)“ in den einzelnen RCT dargestellt. Tabelle 4-38 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)“.

Tabelle 4-37: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)“

Studie	Operationalisierung
C204	Nicht erhoben
C209	Mittlere Änderung der 8 Dimensionen des SF-36v2 und der Subscores PCS und MCS des SF-36v2 zwischen <i>Baseline</i> und Woche 48
C215	Mittlere Änderung der 8 Dimensionen des SF-36v2 und der Subscores PCS und MCS des SF-36v2 zwischen <i>Baseline</i> und 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 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)“ 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
C204	-	-	-	-	-	-
C209	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
C215	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in den beiden Studien C209 und C215 mittels des SF-36v2[®] Fragebogens gemessen. Der Fragebogen ist ein krankheitsübergreifendes Messinstrument zur Erfassung gesundheitsbezogener Lebensqualität der Patienten, bestehend aus insgesamt 36 *Items* (23). Er umfasst acht Dimensionen, die die körperliche und psychische Gesundheitsebene abdecken. Diese Dimensionen sind:

- Körperliche Funktionsfähigkeit (KF) (Ausmaß der Beeinträchtigung körperlicher Aktivitäten, wie z. B. Selbstversorgung, Gehen, Treppen steigen, etc., durch den Gesundheitszustand)
- Körperliche Rollenfunktion (KR) (Ausmaß in dem der körperliche Gesundheitszustand die Arbeit oder andere tägliche Aktivitäten beeinträchtigt)
- Körperliche Schmerzen (KS) (Ausmaß an Schmerzen und Einfluss der Schmerzen auf normale Arbeit in und außerhalb des Hauses)
- Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (AG) (Persönliche Beurteilung der Gesundheit, einschließlich aktuellem Gesundheitszustand, zukünftiger Erwartungen und Widerstandsfähigkeit gegenüber Erkrankungen)
- Vitalität (V) (Fühlt sich der Patient energiegeladener und voller Schwung oder eher müde und erschöpft?)
- Soziale Funktionsfähigkeit (SF) (Ausmaß in dem körperliche Gesundheit oder emotionale Probleme normale soziale Aktivitäten beeinträchtigen)
- Emotionale Rollenfunktion (ER) (Ausmaß in dem emotionale Probleme Arbeit oder andere tägliche Aktivitäten beeinträchtigen)
- Psychisches Wohlbefinden (PW) (Allgemeine psychische Gesundheit, einschließlich Depression, Angst, emotionale und verhaltensbezogene Kontrolle und allgemeine positive Stimmung)

Die *Item-Scores* werden je Bereich aufsummiert und linear zu einer Unterskala, die von 1 bis 100 reicht, transformiert. Hierbei bedeutet ein höherer *Score* eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität. Aus diesen acht Bereichen werden zwei Maße (*Physical Component Summary* (PCS), Zusammenfassung körperlicher Komponenten und *Mental Component Summary* (MCS), Zusammenfassung psychischer Komponenten) durch gewichtete Kombination der Bereiche berechnet, welche die Korrelation zwischen den acht Bereichen berücksichtigen. Diese beiden *Scores* spiegeln eine körperliche *Response* (PCS) und eine mentale *Response* (MCS) zu der Behandlung wider. Deswegen werden hier nur die beiden zusammenfassenden *Scores* meta-analysiert. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse der acht Bereiche und auch der *Summenscores* mit dazugehörigen Mittelwertdifferenz-Schätzern wird in Tabelle 4-39 dargestellt.

Die Patienten mussten den Fragebogen zu Woche 0 (*Baseline*), 2, 4, 8, 12, 24, 48 (Primäranalyse), 72 und zu Woche 96 beantworten. Hier wird nur die Differenz der *Scores* zwischen Woche 48 (Primäranalyse) und der *Baseline* betrachtet, da Woche 96 Daten zu diesem Endpunkt nicht mehr analysiert wurden.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts wird in beiden Studien als niedrig angesehen. Der Fragebogen sollte möglichst vor allen anderen Vorgängen während der Kontrolluntersuchung beantwortet werden. Der Patient musste fähig sein zu lesen und zu schreiben um den Fragebogen selbst auszufüllen. Sollte dies nicht der Fall sein, wurden ihm die Fragen vorgelesen und seine Antworten notiert. Jegliche weitere Hilfe oder Beratschlagung war weder durch das Personal noch durch Angehörige erlaubt.

Der Fragebogen musste nur beantwortet werden wenn eine validierte Übersetzung des Fragebogens in die lokale Sprache verfügbar war. Außerdem wurde er nur von Patienten beantwortet, die die 48 Wochen der Behandlung beendet haben. Aus diesem Grund basieren die Ergebnisse dieses Endpunkts auf einer kleineren Patienten- bzw. Fragebogenzahl, als in der ITT Population enthalten.

In Tabelle 4-39 und Tabelle 4-40 werden die Ergebnisse für die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach 48 Wochen Behandlung, erfasst mittels SF-36v2, getrennt für die Gesamtpopulation und die Zielpopulation dargestellt.

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 4-39: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)“ zu Woche 48, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation)

Studie	Rilpivirin						Efavirenz						Mittelwertdifferenz der Änderung ^c [95%-KI]
	N ^a / Baseline / SD			N ^b / Mittlere Änderung / SD			N ^a / Baseline / SD			N ^b / Mittlere Änderung / SD			
PCS													
C209	305	53,1	7,8	236	1,9	7,1	307	52,3	7,8	240	2,3	7,4	0,40 [-0,90; 1,70]
C215	326	51,9	7,5	255	1,6	7,2	306	51,8	7,9	224	0,3	8,0	-1,30 [-2,67; 0,07]
MCS													
C209	305	47,5	11,2	236	2,1	10,8	308	46,4	11,1	241	2,6	10,7	0,50 [-1,43; 2,43]
C215	326	46,1	11,3	255	3,2	10,0	308	45,2	11,7	226	2,5	10,5	-0,70 [-2,54; 1,14]
Körperliche Funktionsfähigkeit (KF)													
C209	312	51,7	9,7	247	2,1	10,0	312	51,6	9,3	246	2,1	8,6	0,00 [-1,65; 1,65]
C215	329	51,3	8,9	263	1,7	7,5	312	51,2	9,3	235	0,5	9,8	-1,20 [-2,75; 0,35]
Körperliche Rollenfunktion (KR)													
C209	308	51,1	8,9	240	1,3	7,8	311	50,3	9,0	244	1,4	8,5	0,10 [-1,35; 1,55]
C215	328	49,6	9,1	259	1,3	9,4	311	49,3	9,4	232	-0,2	9,0	-1,50 [-3,13; 0,13]
Körperliche Schmerzen (KS)													
C209	308	54,4	9,1	244	1,0	9,7	312	52,7	10,2	244	2,2	9,9	1,20 [-0,54; 2,94]
C215	328	52,9	10,0	260	2,0	9,9	311	52,4	10,0	232	0,1	9,8	-1,90 [-3,64; -0,16]
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (AG)													
C209	311	47,5	10,1	246	3,9	8,8	313	47,2	10,0	247	4,3	9,1	0,40 [-1,18; 1,98]
C215	328	46,0	9,7	263	3,6	9,7	314	45,8	9,9	236	3,8	8,8	0,20 [-1,42; 1,82]
Vitalität (V)													
C209	310	53,5	10,5	243	3,4	10,5	308	52,5	10,7	242	3,6	10,4	0,20 [-1,66; 2,06]
C215	327	52,5	10,3	258	3,1	10,4	310	52,1	10,0	230	2,3	9,8	-0,80 [-2,59; 0,99]
Soziale Funktionsfähigkeit (SF)													
C209	311	49,4	9,6	246	1,2	10,2	313	47,1	10,8	247	2,5	10,6	1,30 [-0,54; 3,14]
C215	329	47,2	10,6	262	2,6	9,9	312	46,9	10,8	235	1,8	10,5	-0,80 [-2,60; 1,00]
Emotionale Rollenfunktion (ER)													
C209	308	47,4	10,8	240	1,7	11,0	309	47,5	10,6	242	1,6	9,7	-0,10 [-1,95; 1,75]
C215	328	46,5	11,0	258	2,4	10,7	310	45,7	11,6	231	1,6	11,3	-0,80 [-2,76; 1,16]
Psychisches Wohlbefinden (PW)													
C209	310	47,6	11,3	243	2,6	10,8	309	46,6	10,7	243	2,5	10,6	-0,10 [-2,00; 1,80]
C215	327	46,4	11,1	258	3,0	10,1	310	45,5	11,2	230	2,2	9,8	-0,80 [-2,57; 0,97]

SD = Standardabweichung

^a N entspricht hier der Anzahl an Patienten die den Fragebogen an der *Baseline*-Untersuchung ausgefüllt haben.

^b N entspricht hier der Anzahl an Patienten die den Fragebogen an der *Baseline*-Untersuchung und nach 48 Wochen ausgefüllt haben.

c Werte wurden aus Gründen der einheitlichen Darstellung der Effektrichtung mit -1 multipliziert.

Tabelle 4-40: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)“ zu Woche 48, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Studie	Rilpivirin						Efavirenz						Mittelwertdifferenz der Änderung ^e [95%-KI]
	N ^a / Baseline / SD			N ^b / Mittlere Änderung / SD			N ^a / Baseline / SD			N ^b / Mittlere Änderung / SD			
PCS													
C209	158	53,7	7,9	128	1,3	7,3	149	53,6	6,8	114	1,1	7,2	-0,20 [-2,03; 1,63]
C215	179	52,7	7,3	150	1,0	7,0	153	52,9	7,2	113	-0,8	8,4	-1,80 [-3,71; 0,11]
MCS													
C209	158	47,4	11,6	128	2,4	10,7	150	46,1	11,3	115	2,2	11,0	-0,20 [-2,93; 2,53]
C215	179	46,1	11,3	150	3,5	9,4	154	46,7	12,1	114	1,2	10,5	-2,30 [-4,74; 0,14]
Körperliche Funktionsfähigkeit (KF)													
C209	163	51,3	10,6	136	1,8	10,9	151	52,8	8,3	117	1,0	8,8	-0,80 [-3,23; 1,63]
C215	181	51,6	8,8	155	1,5	7,4	157	52,6	8,5	120	-0,7	10,6	-2,20 [-4,43; 0,03]
Körperliche Rollenfunktion (KR)													
C209	160	51,3	9,3	131	0,8	8,4	151	51,2	8,1	116	0,0	7,6	-0,80 [-2,80; 1,20]
C215	180	50,1	8,4	152	1,2	8,8	156	50,4	8,6	118	-0,5	8,6	-1,70 [-3,79; 0,39]
Körperliche Schmerzen (KS)													
C209	160	55,1	8,8	134	0,6	9,5	152	53,2	9,5	116	1,6	10,1	1,00 [-1,44; 3,44]
C215	180	53,8	9,6	153	1,3	9,5	157	53,4	9,4	120	-1,4	10,7	-2,70 [-5,14; -0,26]
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (AG)													
C209	163	48,6	9,8	136	3,6	8,4	152	47,9	10,2	118	3,1	9,0	-0,50 [-2,65; 1,65]
C215	181	46,9	9,5	155	3,3	9,6	157	47,7	10,1	120	1,9	8,9	-1,40 [-3,60; 0,80]
Vitalität (V)													
C209	162	54,2	9,8	133	2,6	9,6	149	52,9	10,4	115	2,3	10,3	-0,30 [-2,79; 2,19]
C215	180	53,3	9,9	153	2,2	9,6	156	53,6	10,0	117	0,4	10,3	-1,80 [-4,21; 0,61]
Soziale Funktionsfähigkeit (SF)													
C209	163	49,7	9,7	136	0,8	10,4	152	47,1	10,4	118	2,7	11,0	1,90 [-0,74; 4,54]
C215	181	47,5	10,3	155	2,6	9,7	158	48,3	10,7	121	0,5	10,1	-2,10 [-4,46; 0,26]
Emotionale Rollenfunktion (ER)													
C209	160	47,1	11,0	131	2,1	11,6	151	47,6	10,0	116	0,9	9,3	-1,20 [-3,81; 1,41]
C215	180	46,5	11,3	151	2,7	10,4	156	47,4	10,8	118	0,7	10,6	-2,00 [-4,53; 0,53]
Psychisches Wohlbefinden (PW)													
C209	162	47,3	11,6	133	2,9	10,2	150	46,4	10,5	116	2,0	10,3	-0,90 [-3,45; 1,65]
C215	180	46,4	11,0	153	3,3	9,6	156	46,8	11,5	117	0,7	9,6	-2,60 [-4,91; -0,29]

SD = Standardabweichung

^a N entspricht hier der Anzahl an Patienten, die den Fragebogen an der *Baseline*-Untersuchung ausgefüllt haben.

^b N entspricht hier der Anzahl an Patienten, die den Fragebogen an der *Baseline*-Untersuchung und nach 48 Wochen ausgefüllt haben.

^c Werte wurden aus Gründen der einheitlichen Darstellung der Effektrichtung mit -1 multipliziert.

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.

Wenn die acht Bereiche des SF-36v2 getrennt untersucht werden, lässt sich für die Gesamtpopulation beobachten, dass sich in beiden Behandlungsarmen die allgemeine Gesundheitswahrnehmung und die Vitalität am meisten verbesserten, wohingegen in der Zielpopulation die stärkste Verbesserung in allgemeiner Gesundheitswahrnehmung und psychischem Wohlbefinden zu beobachten ist. Fast alle restlichen Bereiche verbesserten sich im Rilpivirin Behandlungsarm um mindestens einen Punkt, wohingegen im Efavirenz-Arm auch Verschlechterungen beobachtbar sind. Allerdings lässt sich beobachten, dass die beiden Behandlungen sich nicht sonderlich voneinander unterscheiden, was die Verbesserung der „Gesundheitsbezogenen Lebensqualität“, gemessen durch die einzelnen acht Bereiche, angeht.

Die mittlere Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen durch PCS und MCS des SF-36v2, wird mittels Meta-Analyse für die Gesamtpopulation und für die Zielpopulation untersucht. Die Werte wurden aus Gründen der einheitlichen Darstellung der Effektrichtung mit -1 multipliziert.

PCS – Physical Component Summary

In Abbildung 21 zeigt eine Meta-Analyse des PCS aus den beiden Studien C209 und C215, dass die Daten heterogen sind (Heterogenitätstest: $p=0,08$; $I^2=68\%$). Somit ist ein Gesamtschätzer nicht interpretierbar. Doch die Ergebnisse in den einzelnen Studien zeigen, dass es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Rilpivirin und Efavirenz hinsichtlich der PCS, auf Basis der Gesamtpopulation, gibt. Bei Anwendung eines *Fixed-Effect*-Modells im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse wird die Robustheit dieses Ergebnisses bestätigt (Mittelwertdifferenz und Konfidenzintervalle für die Einzelstudien sind jeweils gleich wie im *Random-Effect*-Modell).

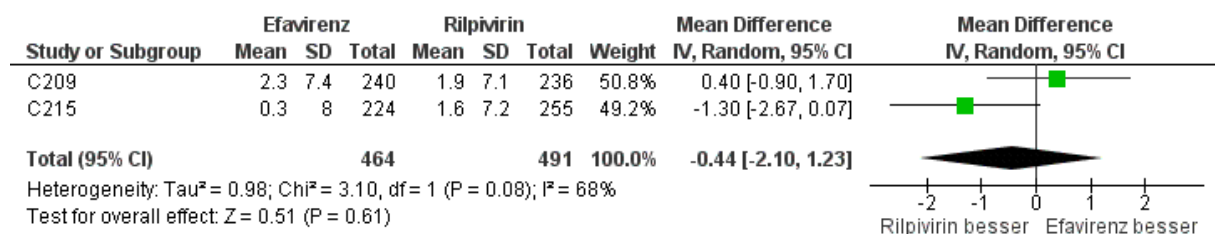


Abbildung 21: Meta-Analyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)“ (PCS) zu Woche 48 (Mittelwertdifferenz, REM) aus RCT (Gesamtpopulation); Rilpivirin versus Efavirenz

Betrachtet man nun die *post hoc* berechneten Ergebnisse aus der Zielpopulation (Abbildung 22), ergibt sich ein ähnliches Bild.

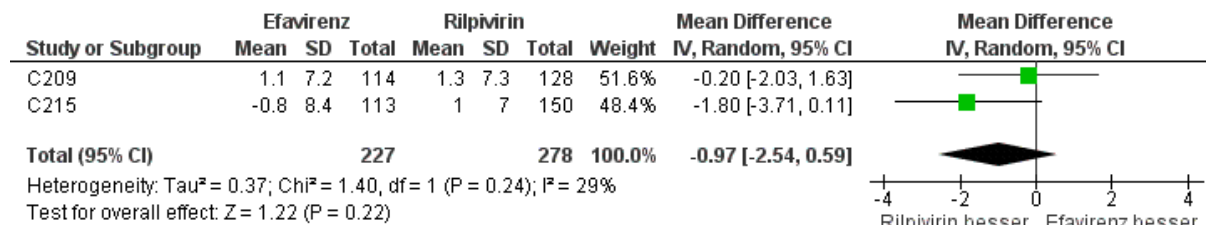


Abbildung 22: Meta-Analyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)“ (PCS) zu Woche 48 (Mittelwertdifferenz, REM) aus RCT (Zielpopulation); Rilpivirin versus Efavirenz

Der Mittelwertdifferenz-Gesamtschätzer [95%-KI] ergibt sich – bei nur geringer Heterogenität (Heterogenitätstest: $p=0,24$; $I^2=29\%$) - zu $-0,97 [-2,54; 0,59]$. Damit liegt auch bei Betrachtung der Zielpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,22$) zwischen den Behandlungen vor. Die Robustheit des Ergebnisses wird durch eine Sensitivitätsanalyse bestätigt.

MCS – Mental Component Summary

Die Meta-Analyse für die mentale Komponente (MCS) des SF-36v2 (Abbildung 23) ergab – bei homogener Datenlage (Heterogenitätstest: $p=0,38$; $I^2=0\%$) – keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p=0,85$) zwischen den beiden Therapien (*Odds Ratio*-Gesamtschätzer [95%-KI]: $-0,13 [-1,46; 1,20]$).

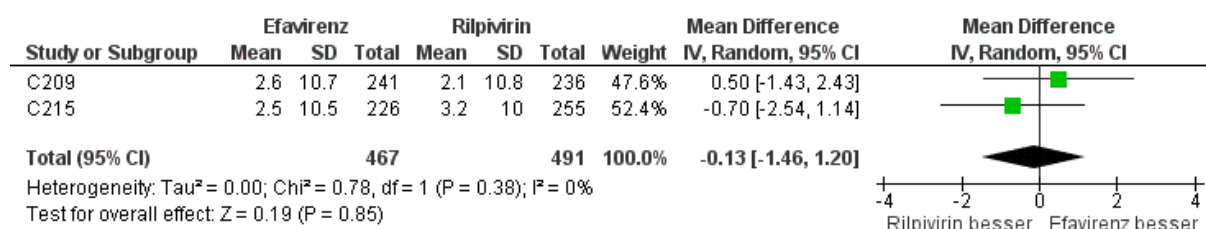


Abbildung 23: Meta-Analyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)“ (MCS) zu Woche 48, (Mittelwertdifferenz, REM) aus RCT (Gesamtpopulation); Rilpivirin versus Efavirenz

Eine Sensitivitätsanalyse zeigt die Robustheit dieses Ergebnisses. Betrachtet man die Gesamtpopulation, ist hinsichtlich der Veränderung der MCS also kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapien nachweisbar.

Die Meta-Analyse der Ergebnisse des MCS Scores, die *post hoc* aus der Zielpopulation gewonnen wurden, sind in Abbildung 24 dargestellt.

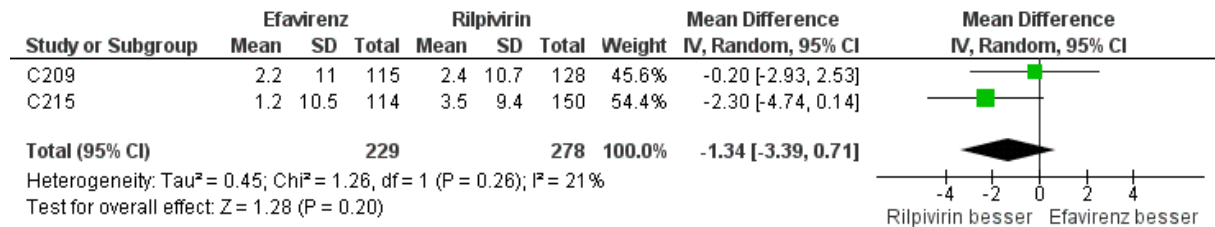


Abbildung 24: Meta-Analyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)“ (MCS) (Mittelwertdifferenz, REM) zu Woche 48, aus RCT (Zielpopulation); Ralpivirin versus Efavirenz

Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungen kann auch hier, bei Betrachtung der Zielpopulation, nicht festgestellt werden. Mit einem Mittelwertdifferenz-Gesamtschätzer [95%-KI] von -1,34 [-3,39; 0,71] kann auch hier – bei leicht heterogener Datenlage (Heterogenitätstest: $p=0,26$; $I^2=21\%$) – keine statistische Signifikanz eines Unterschieds ($p=0,20$) beobachtet werden. Dieses Ergebnis wird in einer Sensitivitätsanalyse (FEM statt REM) bestätigt.

4.3.1.3.1.5 Unerwünschte Ereignisse– RCT

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

In Tabelle 4-41 ist die Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“ in den einzelnen RCT dargestellt. Tabelle 4-42 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“.

Tabelle 4-41: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse“ nach 48 und 96 Wochen

Studie	Operationalisierung
C204	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtrate unerwünschter Ereignisse = Anteil der Patienten die ein UE hatten • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (inkl. Todesfälle) = Anteil der Patienten die ein SUE hatten oder gestorben sind • Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse = Anteil der Patienten die aufgrund eines UE die Studie abgebrochen haben • Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (<i>Adverse Events of Special Interest, AESI</i>) = Anteil der Patienten mit zumindest einem UE von besonderem Interesse <ul style="list-style-type: none"> ○ Haut-Ereignisse ○ Hautausschläge ○ Neuropsychiatrische Ereignisse ○ Psychiatrische Ereignisse
C209	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtrate unerwünschter Ereignisse = Anteil der Patienten die ein UE hatten • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (inkl. Todesfälle) = Anteil der Patienten die ein SUE hatten oder gestorben sind • Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse = Anteil der Patienten die aufgrund eines UE die Studie abgebrochen haben • Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (<i>Adverse Events of Special Interest, AESI</i>) = Anteil der Patienten mit zumindest einem UE von besonderem Interesse <ul style="list-style-type: none"> ○ Haut-Ereignisse ○ Hautausschläge ○ Neuropsychiatrische Ereignisse ○ Neurologische Ereignisse ○ Psychiatrische Ereignisse
C215	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtrate unerwünschter Ereignisse = Anteil der Patienten die ein UE hatten • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (inkl. Todesfälle) = Anteil der Patienten die ein SUE hatten oder gestorben sind • Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse = Anteil der Patienten die aufgrund eines UE die Studie abgebrochen haben • Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (<i>Adverse Events of Special Interest, AESI</i>) = Anteil der Patienten mit zumindest einem UE von besonderem Interesse <ul style="list-style-type: none"> ○ Haut-Ereignisse ○ Hautausschläge ○ Neuropsychiatrische Ereignisse ○ Neurologische Ereignisse ○ Psychiatrische Ereignisse

UE = Unerwünschtes Ereignis

SUE = Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

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 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
C204	niedrig	nein	ja	nein	nein	niedrig*
C209	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
C215	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

*Das Verzerrungspotenzial ist aufgrund der fehlenden Verblindung im Vergleich zu den anderen Studien als höher zu bewerten.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In den beiden Studien C209 und C215 wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene jeweils als niedrig bewertet, da Patienten und Endpunkterheber zu jeder Zeit verblindet waren. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gibt keinerlei Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. In der Studie C204 war den Patienten und dem Endpunkterheber bekannt zu welcher Medikamentengruppe der Patient randomisiert wurde. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial höher als in den anderen beiden Studien eingestuft. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial jedoch immer noch als „niedrig“ bewertet. Um den Einfluss dieser Studie abzuschätzen, werden die Daten dieser Studie innerhalb einer Sensitivitätsanalyse ausgeschlossen. An Woche 96 der jeweiligen Studien wurden diese Endpunkte erneut erhoben. Die Operationalisierung war in allen Fällen identisch zu der an Woche 48. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts wurde für Woche 48 und 96 gleich bewertet.

Die Operationalisierung der „Unerwünschten Ereignisse“ fand in allen drei Studien durch die Erhebung folgender Endpunkte statt:

- Anteil an Patienten die mindestens ein unerwünschtes Ereignis erlebt haben (= „Gesamtrate unerwünschter Ereignisse“)
- Anteil an Patienten die mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis erlebt haben oder gestorben sind (= „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“)
- Anteil an Patienten die aufgrund unerwünschter Ereignisse die Studie abgebrochen haben (= „Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse“)

Zusätzlich dazu wurden „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ betrachtet. Ereignisse von besonderem Interesse sind jene unerwünschten Ereignisse die im

Zusammenhang mit der Einnahme anderer Medikamente der Klasse NNRTI gehäuft vorkommen. Diese wurden wie folgt operationalisiert:

- Anteil an Patienten die mindestens ein unerwünschtes Ereignis, die Haut betreffend, erlebt haben (= „Haut-Ereignisse“)
- Anteil an Patienten die mindestens ein unerwünschtes Ereignis, Hautausschläge betreffend, erlebt haben (= „Hautausschläge“)
- Anteil an Patienten die mindestens ein unerwünschtes Ereignis neuropsychiatrischer Art erlebt haben (= „Neuropsychiatrische Ereignisse“)
- Anteil an Patienten die mindestens ein unerwünschtes Ereignis neurologischer Art erlebt haben (= „Neurologische Ereignisse“)
- Anteil an Patienten die mindestens ein unerwünschtes Ereignis psychiatrischer Art erlebt haben (= „Psychiatrische Ereignisse“)

Diese „Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse“ setzen sich jeweils aus einer Reihe von MedDRA *preferred terms* zusammen, die zuvor im Protokoll so gruppiert und spezifiziert wurden. Für nähere Informationen siehe den jeweiligen Studienbericht (15, 18, 21).

Andere „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ wie hepatische oder endokrine Ereignisse werden nicht als patientenrelevant angesehen, da sie hauptsächlich auf Veränderungen von Laborwerten basieren, was nicht als patientenrelevant erachtet wird. Aus diesem Grund werden diese „Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse“ hier nicht näher betrachtet.

In Studie C204 wurden keine „neurologischen Ereignisse“ von besonderem Interesse betrachtet, deswegen wird diese Studie in der Meta-Analyse zu diesem Endpunkt nicht berücksichtigt.

In Tabelle 4-43, Tabelle 4-44, Tabelle 4-45 und Tabelle 4-46 werden die Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“, getrennt für die Gesamtpopulation und die Zielpopulation, zu Woche 48 dargestellt.

Tabelle 4-47 und Tabelle 4-48 fassen die Ergebnisse zu denselben Endpunkten zu Woche 96, basierend auf der Gesamtpopulation, zusammen.

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 4-43: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ zu Woche 48 („Gesamtrate unerwünschter Ereignisse“, „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ und „Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse“) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation)

Endpunkt Studie	Rilpivirin		Efavirenz		Odds Ratio [95%-KI]	p-Wert
	N	ja (%)	N	ja (%)		
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse						
C204	93	79 (84,9)	89	82 (92,1)	0,48 [0,18; 1,26]	0,1353
C209	346	303 (87,6)	344	317 (92,2)	0,60 [0,36; 1,00]	0,0481
C215	340	313 (92,1)	338	312 (92,3)	0,97 [0,55; 1,69]	0,9039
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (inkl. Todesfälle)						
C204	93	10 (10,8)	89	8 (9,0)	1,22 [0,46; 3,25]	0,6906
C209	346	23 (6,6)	344	31 (9,0)	0,72 [0,41; 1,26]	0,2493
C215	340	22 (6,5)	338	24 (7,1)	0,91 [0,50; 1,65]	0,7444
Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse						
C204	93	6 (6,5)	89	5 (5,6)	1,16 [0,34; 3,94]	0,8136
C209	346	8 (2,3)	344	27 (7,8)	0,28 [0,12; 0,62]	0,0018
C215	340	15 (4,4)	338	25 (7,4)	0,58 [0,30; 1,12]	0,1027

Tabelle 4-44: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ zu Woche 48 („Haut-Ereignisse“, „Hautausschläge“, „Neuropsychiatrische Ereignisse“, „Neurologische Ereignisse“, „Psychiatrische Ereignisse“) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation)

Endpunkt Studie	Rilpivirin		Efavirenz		Odds Ratio [95%-KI]	p-Wert
	N	ja (%)	N	ja (%)		
Haut-Ereignisse						
C204	93	14 (15,1)	89	27 (30,3)	0,41 [0,20; 0,84]	0,0152
C209	346	57 (16,5)	344	89 (25,9)	0,57 [0,39; 0,82]	0,0027
C215	340	39 (11,5)	338	88 (26,0)	0,37 [0,24; 0,56]	0,0000
Hautausschläge						
C204	93	5 (5,4)	89	17 (19,1)	0,24 [0,08; 0,68]	0,0075
C209	346	33 (9,5)	344	77 (22,4)	0,37 [0,24; 0,57]	0,0000
C215	340	18 (5,3)	338	73 (21,6)	0,20 [0,12; 0,35]	0,0000
Neuropsychiatrische Ereignisse						
C204	93	31 (33,3)	89	60 (67,4)	0,24 [0,13; 0,45]	0,0000
C209	346	128 (37,0)	344	190 (55,2)	0,48 [0,35; 0,65]	0,0000
C215	340	148 (43,5)	338	198 (58,6)	0,55 [0,40; 0,74]	0,0001
Neurologische Ereignisse						
C204		-		-	-	
C209	346	80 (23,1)	344	145 (42,2)	0,41 [0,30; 0,57]	0,0000
C215	340	104 (30,6)	338	163 (48,2)	0,47 [0,35; 0,65]	0,0000
Psychiatrische Ereignisse						
C204	93	13 (14,0)	89	14 (15,7)	0,87 [0,38; 1,97]	0,7397
C209	346	81 (23,4)	344	112 (32,6)	0,63 [0,45; 0,89]	0,0076
C215	340	83 (24,4)	338	86 (25,4)	0,95 [0,67; 1,34]	0,7561

Tabelle 4-45: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ zu Woche 48 („Gesamtrate unerwünschter Ereignisse“, „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ und „Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse“) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Endpunkt Studie	Rilpivirin		Efavirenz		Odds Ratio [95%-KI]	p-Wert
	N	ja (%)	N	ja (%)		
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse						
C204	61	55 (90,2)	56	50 (89,3)	1,10 [0,33; 3,63]	0,8757
C209	181	160 (88,4)	163	144 (88,3)	1,01 [0,52; 1,95]	0,9875
C215	187	169 (90,4)	167	147 (88,0)	1,28 [0,65; 2,51]	0,4765
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Tod						
C204	61	7 (11,5)	56	7 (12,5)	0,91 [0,30; 2,77]	0,8646
C209	181	10 (5,5)	163	16 (9,8)	0,54 [0,24; 1,22]	0,1377
C215	187	10 (5,3)	167	7 (4,2)	1,29 [0,48; 3,47]	0,6124
Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse						
C204	61	6 (9,8)	56	2 (3,6)	2,95 [0,57; 15,24]	0,1977
C209	181	5 (2,8)	163	12 (7,4)	0,36 [0,12; 1,04]	0,0585
C215	187	10 (5,3)	167	9 (5,4)	0,99 [0,39; 2,50]	0,9862

Tabelle 4-46: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ zu Woche 48 („Haut-Ereignisse“, „Hautausschläge“, „Neuropsychiatrische Ereignisse“, „Neurologische Ereignisse“, „Psychiatrische Ereignisse“) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Endpunkt Studie	Rilpivirin		Efavirenz		Odds Ratio [95%-KI]	p-Wert
	N	ja (%)	N	ja (%)		
Haut-Ereignisse						
C204	61	8 (13,1)	56	12 (21,4)	0,55 [0,21; 1,47]	0,2367
C209	181	26 (14,4)	163	31 (19,0)	0,71 [0,40; 1,26]	0,2477
C215	187	10 (5,3)	167	30 (18,0)	0,26 [0,12; 0,55]	0,0004
Hautausschläge						
C204	61	2 (3,3)	56	8 (14,3)	0,20 [0,04; 1,00]	0,0504
C209	181	14 (7,7)	163	28 (17,2)	0,40 [0,20; 0,80]	0,0091
C215	187	5 (2,7)	167	28 (16,8)	0,14 [0,05; 0,36]	0,0001
Neuropsychiatrische Ereignisse						
C204	61	18 (29,5)	56	26 (46,4)	0,48 [0,23; 1,03]	0,0608
C209	181	66 (36,5)	163	93 (57,1)	0,43 [0,28; 0,67]	0,0001
C215	187	81 (43,3)	167	98 (58,7)	0,54 [0,35; 0,82]	0,0040
Neurologische Ereignisse						
C204	61	14 (23,0)	56	22 (39,3)	0,46 [0,21; 1,03]	0,0581
C209	181	44 (24,3)	163	72 (44,2)	0,41 [0,26; 0,64]	0,0001
C215	187	59 (31,6)	167	85 (50,9)	0,44 [0,29; 0,69]	0,0002
Psychiatrische Ereignisse						
C204	61	8 (13,1)	56	8 (14,3)	0,91 [0,32; 2,60]	0,8539
C209	181	41 (22,7)	163	54 (33,1)	0,59 [0,37; 0,95]	0,0308
C215	187	46 (24,6)	167	38 (22,8)	1,11 [0,68; 1,81]	0,6839

Tabelle 4-47: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ zu Woche 96 („Gesamtrate unerwünschter Ereignisse“, „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ und „Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse“) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation)

Endpunkt Studie	Rilpivirin		Efavirenz		Odds Ratio [95%-KI]	p-Wert
	N	ja (%)	N	ja (%)		
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse						
C204	93	84 (90,3)	89	83 (93,3)	0,67 [0,23; 1,98]	0,4738
C209	346	309 (89,3)	344	323 (93,9)	0,54 [0,31; 0,95]	0,0319
C215	340	318 (93,5)	338	317 (93,8)	0,96 [0,52; 1,78]	0,8906
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (inkl. Todesfälle)						
C204	93	12 (12,9)	89	13 (14,6)	0,87 [0,37; 2,02]	0,7387
C209	346	34 (9,8)	344	41 (11,9)	0,81 [0,50; 1,30]	0,3780
C215	340	31 (9,1)	338	30 (8,9)	1,03 [0,61; 1,74]	0,9124
Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse						
C204	93	8 (8,6)	89	8 (9,0)	0,95 [0,34; 2,66]	0,9266
C209	346	11 (3,2)	344	31 (9,0)	0,33 [0,16; 0,67]	0,0021
C215	340	17 (5,0)	338	27 (8,0)	0,61 [0,32; 1,13]	0,1174

Tabelle 4-48: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ zu Woche 96 („Haut-Ereignisse“, „Hautausschläge“, „Neuropsychiatrische Ereignisse“, „Neurologische Ereignisse“, „Psychiatrische Ereignisse“) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation)

Endpunkt Studie	Rilpivirin		Efavirenz		Odds Ratio [95%-KI]	p-Wert
	N	ja (%)	N	ja (%)		
Haut-Ereignisse						
C204	93	22 (23,7)	89	30 (33,7)	0,61 [0,32; 1,17]	0,1350
C209	346	68 (19,7)	344	108 (31,4)	0,53 [0,38; 0,76]	0,0004
C215	340	59 (17,4)	338	101 (29,9)	0,49 [0,34; 0,71]	0,0001
Hautausschläge						
C204	93	5 (5,4)	89	19 (21,3)	0,21 [0,07; 0,59]	0,0030
C209	346	45 (13,0)	344	92 (26,7)	0,41 [0,28; 0,61]	0,0000
C215	340	34 (10,0)	338	87 (25,7)	0,32 [0,21; 0,49]	0,0000
Neuropsychiatrische Ereignisse						
C204	93	36 (38,7)	89	60 (67,4)	0,31 [0,17; 0,56]	0,0001
C209	346	141 (40,8)	344	200 (58,1)	0,50 [0,37; 0,67]	0,0000
C215	340	157 (46,2)	338	206 (60,9)	0,55 [0,41; 0,75]	0,0001
Neurologische Ereignisse						
C204		-		-	-	
C209	346	85 (24,6)	344	150 (43,6)	0,42 [0,30; 0,58]	0,0000
C215	340	110 (32,4)	338	168 (49,7)	0,48 [0,35; 0,66]	0,0000
Psychiatrische Ereignisse						
C204	93	16 (17,2)	89	19 (21,3)	0,77 [0,37; 1,60]	0,4790
C209	346	98 (28,3)	344	126 (36,6)	0,68 [0,50; 0,94]	0,0201
C215	340	92 (27,1)	338	91 (26,9)	1,01 [0,72; 1,41]	0,9682

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.

Im Folgenden werden die unerwünschten Ereignisse zu Woche 48, getrennt danach ob die Daten auf der Gesamtpopulation oder auf der Zielpopulation basieren, innerhalb einer Meta-Analyse betrachtet und gegenübergestellt. Anschließend werden die Woche 96 Daten untersucht. Die Analysen werden außerdem getrennt für die „Gesamtrate unerwünschter Ereignisse“, „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“, „Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse“ und den jeweiligen „Unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse“ durchgeführt.

Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

Die „Gesamtrate unerwünschter Ereignisse“ ist definiert als Anteil der Personen mit mindestens einem unerwünschten Ereignis jeglichen Grades. In Abbildung 25 ist die Meta-Analyse für diesen Endpunkt basierend auf der Gesamtpopulation dargestellt und in Abbildung 26 wird die Zielpopulation als Datengrundlage für die Meta-Analyse verwendet.

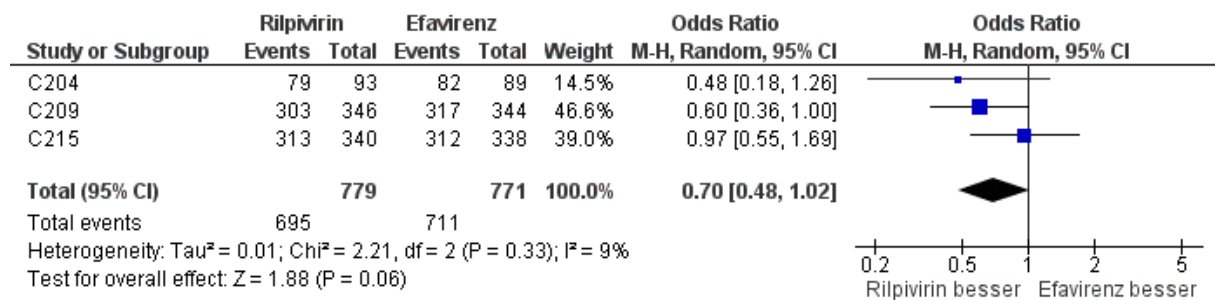


Abbildung 25: Meta-Analyse für „Gesamtrate unerwünschter Ereignisse“ zu Woche 48, (Odds Ratio, REM) aus RCT (Gesamtpopulation); Rilpivirin versus Efavirenz

Die Meta-Analyse zeigt, dass der Vorteil von Rilpivirin gegenüber Efavirenz hinsichtlich „Gesamtrate unerwünschter Ereignisse“ nur knapp nicht statistisch signifikant ist ($p=0,06$), wenn man sich auf die Ergebnisse der Gesamtpopulation stützt. Bei nur sehr geringer Heterogenität (Heterogenitätstest: $p=0,33$; $I^2=9\%$) in den Daten ergibt sich ein *Odds Ratio*-Gesamtschätzer [95%-KI] von 0,70 [0,48; 1,02]. Die Meta-Analyse auf der Basis eines FEM zeigt einen *Odds Ratio*-Gesamtschätzer [95%-KI] von 0,70 [0,49; 0,99], und somit eine statistisch signifikante Reduktion der unerwünschten Ereignisse unter Rilpivirin verglichen mit Efavirenz. Schließt man nun die Studie C204 aus dieser Berechnung aus, ändert sich der Schätzer nur geringfügig (*Odds Ratio*-Gesamtschätzer [95%-KI] ohne Studie C204: 0,75 [0,47; 1,19]). Betrachtet man die Gesamtpopulation, lassen sich demnach keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Arzneimitteln beobachten.

Die Meta-Analyse der „Gesamtrate unerwünschter Ereignisse“, basierend auf der Zielpopulation ist in Abbildung 26 dargestellt.

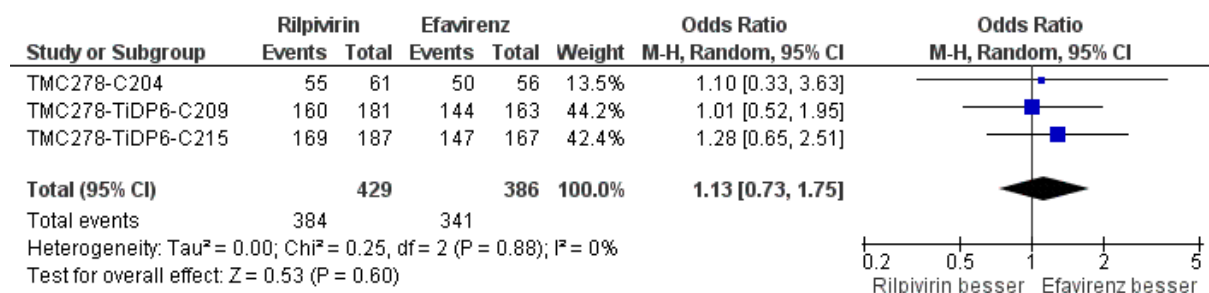


Abbildung 26: Meta-Analyse für „Gesamtrate unerwünschter Ereignisse“ zu Woche 48 (*Odds Ratio*, REM) aus RCT (Zielpopulation); Rilpivirin versus Efavirenz

Bei Betrachtung der Zielpopulation, lässt sich immer noch kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,60$) zwischen den Behandlungen hinsichtlich der „Gesamtrate unerwünschter Ereignisse“ feststellen. Der *Odds Ratio*-Gesamtschätzer [95%-KI] ergibt sich – bei homogener Datenlage (Heterogenitätstest: $p=0,88$; $I^2=0\%$) - zu 1,13 [0,73; 1,75]. Im Rahmen zweier Sensitivitätsanalysen (FEM statt REM und Ausschluss der Studie C204) wird die Robustheit des Ergebnisses bestätigt (*Odds Ratio*-Gesamtschätzer [95%-KI] unter Verwendung eines *Fixed-Effect*-Modells: 1,13 [0,73; 1,75], *Odds Ratio*-Gesamtschätzer [95%-KI] unter Ausschluss von Studie C204: 1,13 [0,71; 1,81]).

Die „Gesamtrate unerwünschter Ereignisse“ zu Woche 96 wird in Abbildung 27 mittels einer Meta-Analyse untersucht.

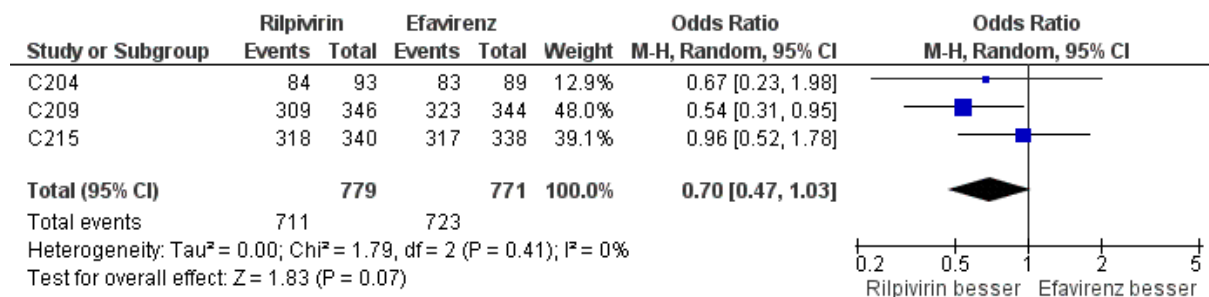


Abbildung 27: Meta-Analyse für „Gesamtrate unerwünschter Ereignisse“ zu Woche 96 (*Odds Ratio*, REM) aus RCT (Gesamtpopulation); Rilpivirin versus Efavirenz

Mit einem *Odds Ratio*-Gesamtschätzer [95%-KI] von 0,70 [0,47; 1,03] bestätigen sich hier die Ergebnisse die sich zu Woche 48 ergeben haben. Robustheit dieses Ergebnisses wird durch Sensitivitätsanalysen bestätigt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

In Abbildung 28 wird die Meta-Analyse des Endpunkts „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“, basierend auf der Gesamtpopulation, dargestellt. Bei homogener Datenlage

(Heterogenitätstest: $p=0,64$; $I^2=0\%$) ergibt sich ein *Odds Ratio*-Gesamtschätzer [95%-KI] von 0,85 [0,58; 1,24]. Somit lässt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Rilpivirin und Efavirenz nachweisen.

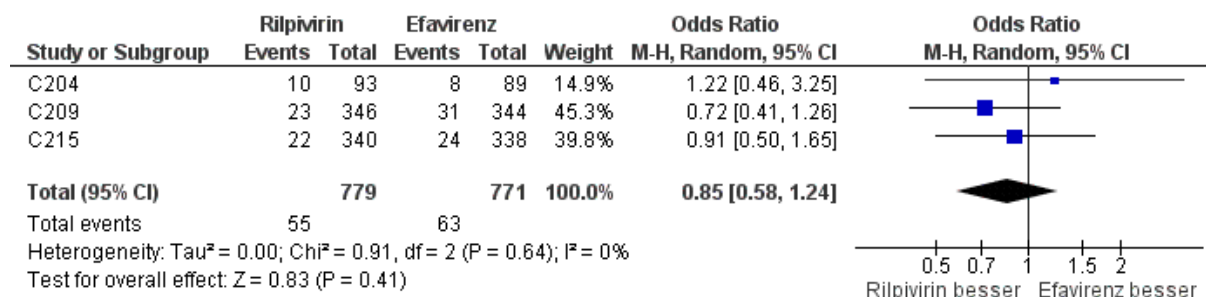


Abbildung 28: Meta-Analyse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ zu Woche 48 (*Odds Ratio*, REM) aus RCT (Gesamtpopulation); Rilpivirin versus Efavirenz

Berechnet man nun in einer Sensitivitätsanalyse einen *Odds Ratio*-Gesamtschätzer mittels eines *Fixed-Effect*-Modells, bestätigt sich die Robustheit der Ergebnisse (*Odds Ratio*-Gesamtschätzer [95%-KI]: 0,85 [0,58; 1,24]). Unter Ausschluss der Studie C204 zeigt sich ein ähnliches Bild. Mit einem *Odds Ratio*-Gesamtschätzer [95%-KI] von 0,80 [0,53; 1,21], und homogener Datenlage (Heterogenitätstest: $p=0,58$; $I^2=0\%$), ist auch hier kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Rilpivirin und Efavirenz nachweisbar.

Abbildung 29 zeigt die Meta-Analyse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ basierend auf der Zielpopulation.

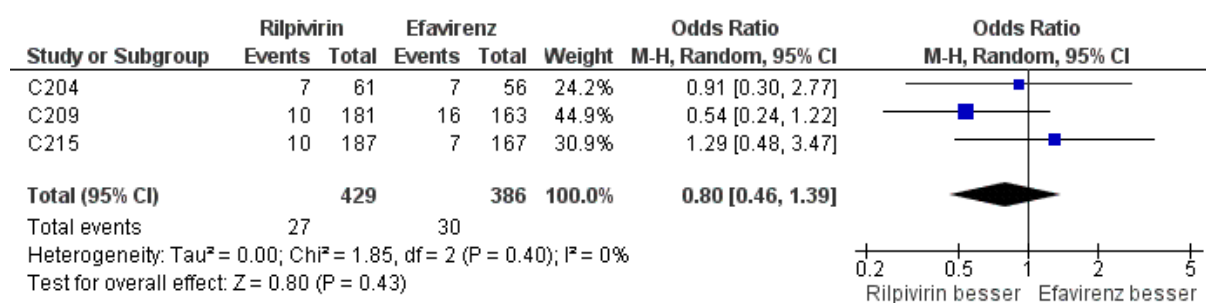


Abbildung 29: Meta-Analyse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ zu Woche 48 (*Odds Ratio*, REM) aus RCT (Zielpopulation); Rilpivirin versus Efavirenz

Mit einem p -Wert von 0,43 ergibt sich auch hier kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Die Datenlage wird als homogen bewertet (Heterogenitätstest: $p=0,40$; $I^2=0\%$) und es wird ein *Odds Ratio*-Gesamtschätzer [95%-KI] von 0,80 [0,46; 1,39]

berechnet. Sensitivitätsanalysen (FEM statt REM und Ausschluss von Studie C204) bestätigen die Robustheit dieses Ergebnisses (*Odds Ratio*-Gesamtschätzer [95%-KI] unter Verwendung eines *Fixed-Effect*-Modells: 0,80 [0,46; 1,37], *Odds Ratio*-Gesamtschätzer [95%-KI] unter Ausschluss von Studie C204: 0,80 [0,34; 1,87]).

In Abbildung 30 werden die „Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse“ zu Woche 96 per Meta-Analyse untersucht.

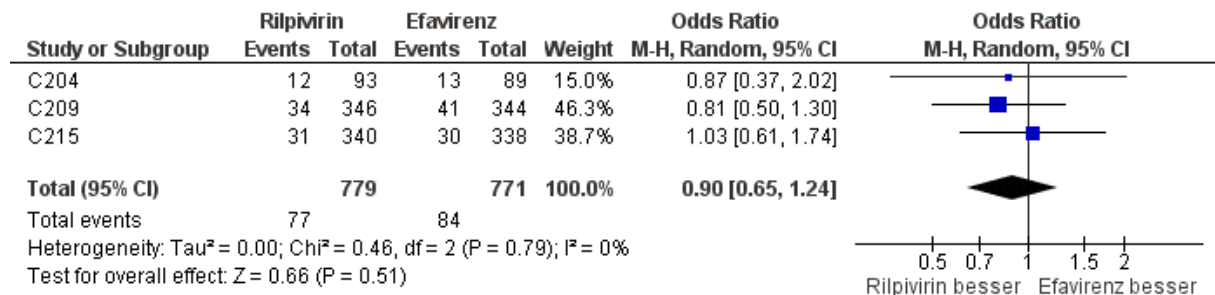


Abbildung 30: Meta-Analyse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ zu Woche 96 (*Odds Ratio*, REM) aus RCT (Gesamtpopulation); Rilpivirin versus Efavirenz

Das Ergebnis aus der Analyse der Woche 48 Daten bestätigt sich hier insofern, dass nach 96 Wochen Behandlungsdauer noch immer kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Rilpivirin und Efavirenz hinsichtlich der Gesamtrate „Schwerwiegender unerwünschter Ereignisse“ festgestellt werden kann.

Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Abbildung 31 zeigt die Meta-Analyse des Endpunkts „Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse“, basierend auf der Gesamtpopulation. Schließt man alle drei Studien ein, wird die Heterogenität der Daten als erhöht bewertet (Heterogenitätstest: $p=0,13$; $I^2=51\%$), was den Gesamtschätzer dieser Meta-Analyse nicht interpretierbar macht.

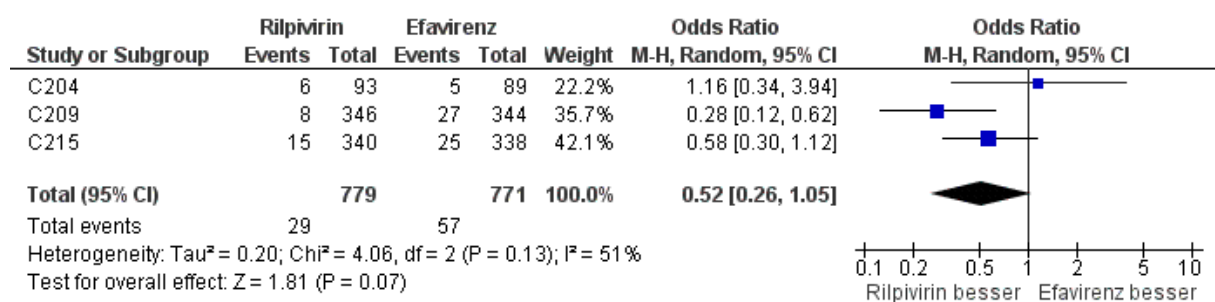


Abbildung 31: Meta-Analyse für „Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse“ zu Woche 48 (*Odds Ratio*, REM) aus RCT (Gesamtpopulation); Rilpivirin versus Efavirenz

Betrachtet man die Ergebnisse der Studien einzeln, fällt Studie C204 auf, welche hinsichtlich des Verzerrungspotenzials als kritisch betrachtet wird. Schließt man diese Studie innerhalb einer Sensitivitätsanalyse aus, ergibt sich eine verringerte Heterogenität (Heterogenitätstest: $p=0,17$; $I^2=48\%$). Diese Heterogenität der Daten wird, auf der Grundlage des $I^2=48\%$ und trotz eines p -Wertes von 0,17, als akzeptabel betrachtet, um den Gesamtschätzer in der Nutzenbewertung berücksichtigen zu können. Der *Odds Ratio*-Gesamtschätzer [95%-KI] beträgt damit 0,42 [0,20; 0,85] (Abbildung 32).

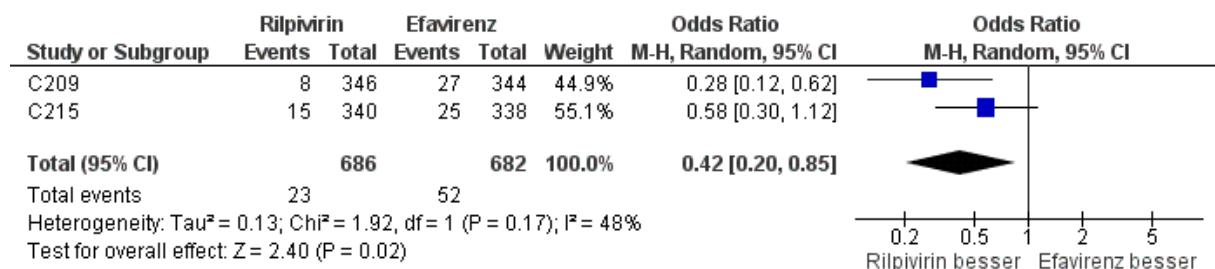


Abbildung 32: Meta-Analyse für „Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse“ zu Woche 48 (*Odds Ratio*, REM), ohne Studie C204, aus RCT (Gesamtpopulation); Rilpivirin versus Efavirenz

Dies zeigt eine statistisch signifikante Überlegenheit von Rilpivirin gegenüber Efavirenz hinsichtlich „Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse“, basierend auf der Gesamtpopulation. Berechnet man nun ein *Fixed-Effect*-Modell ergibt sich bei wieder heterogener Datenlage (Heterogenitätstest: $p=0,13$; $I^2=51\%$) ein Gesamtschätzer [95%-KI] von 0,48 [0,31; 0,77], der zwar statistische Signifikanz zugunsten Rilpivirin aufweist ($p=0,002$), aber aufgrund der Heterogenität nicht interpretierbar ist (Abbildung 33).

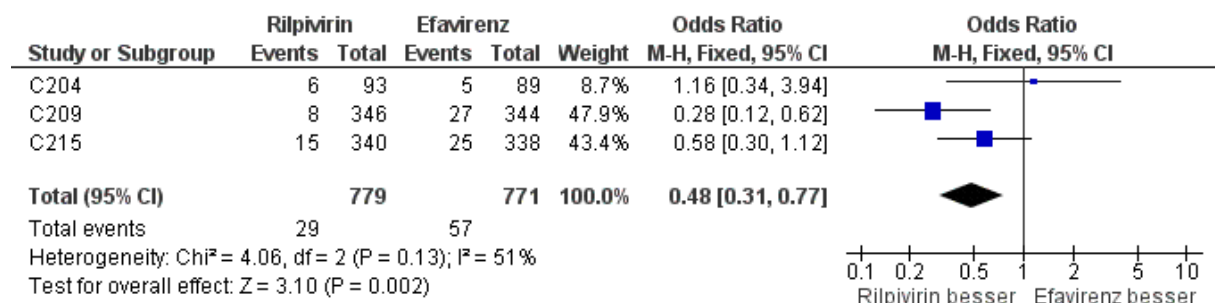


Abbildung 33: Meta-Analyse für „Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse“ zu Woche 48 (*Odds Ratio*, FEM) aus RCT (Gesamtpopulation); Rilpivirin versus Efavirenz

In Abbildung 34 ist die Meta-Analyse für „Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse“ basierend auf der Zielpopulation dargestellt.

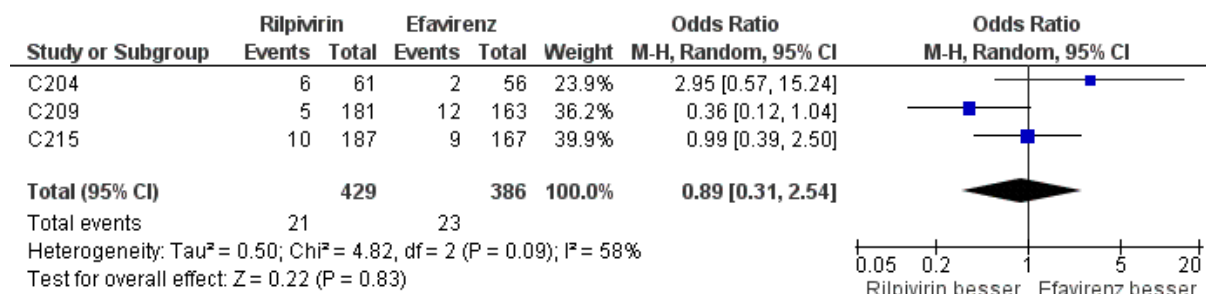


Abbildung 34: Meta-Analyse für „Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse“ zu Woche 48 (*Odds Ratio*, REM) aus RCT (Zielpopulation); Rilpivirin versus Efavirenz

Im Vergleich zur äquivalenten Meta-Analyse basierend auf der Gesamtpopulation lässt sich hier, basierend auf der Zielpopulation, noch immer kein statistisch signifikantes Ergebnis berechnen. Allerdings wird hier die Datenlage als erhöht heterogen bewertet (Heterogenitätstest: $p=0,09$; $I^2=58\%$), was die Berechnung eines interpretierbaren *Odds Ratio*-Gesamtschätzers unmöglich macht. Die Robustheit dieses Ergebnisses wird durch Sensitivitätsanalysen bestätigt (*Odds Ratio*-Gesamtschätzer [95%-KI] unter Verwendung eines *Fixed-Effect*-Modells: 0,81 [0,44; 1,49], *Odds Ratio*-Gesamtschätzer [95%-KI] unter Ausschluss von Studie C204: 0,62 [0,23; 1,67]).

In Abbildung 35 werden die Woche 96 Daten zu „Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse“ mittels einer Meta-Analyse untersucht.

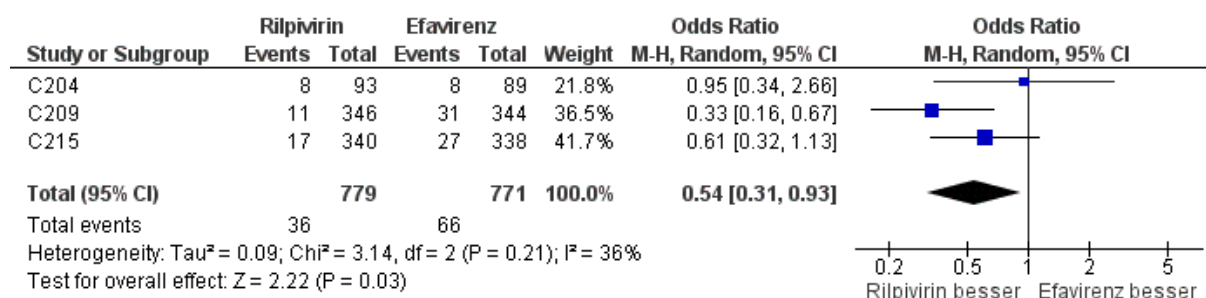


Abbildung 35: Meta-Analyse für „Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse“ zu Woche 96 (*Odds Ratio*, REM) aus RCT (Gesamtpopulation); Rilpivirin versus Efavirenz

Bei mäßiger Heterogenität (Heterogenitätstest: $p=0,21$; $I^2=36\%$) wird hier ein *Odds Ratio*-Gesamtschätzer [95%-KI] von 0,54 [0,31; 0,93] berechnet. D.h., nun, zu Woche 96, stellt sich

heraus, dass für das Arzneimittel Rilpivirin ein statistisch signifikanter Vorteil ($p=0,03$) hinsichtlich „Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse“ besteht, auch wenn Studie C204 mit berücksichtigt wird. Dieses Ergebnis wird durch zwei Sensitivitätsanalysen (FEM statt REM und Ausschluss der Studie C204) bestätigt.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Im Folgenden werden die „Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse“ betrachtet. Sie setzen sich jeweils aus Gruppen von *preferred terms* zusammen, die *a priori* im Studienprotokoll spezifiziert wurden.

Haut-Ereignisse

„Haut-Ereignisse“ schließen eine Reihe von Hauterkrankungen ein. Diese umfassen allgemein Hautausschläge, Dermatitis/Ekzeme, Kontakt-Dermatitis, Ödeme und Andere und reichen von normalem Hautausschlag, über Nesselsucht bis hin zu geschwellenem Gesicht. In Abbildung 36 ist die Meta-Analyse des Endpunkts „Haut-Ereignisse“ dargestellt.

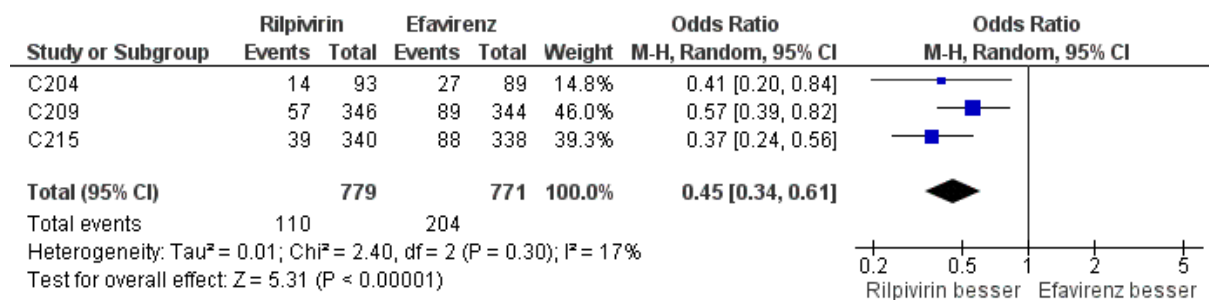


Abbildung 36: Meta-Analyse für „Haut-Ereignisse“ zu Woche 48 (*Odds Ratio*, REM) aus RCT (Gesamtpopulation); Rilpivirin versus Efavirenz

Bei nur geringer Heterogenität (Heterogenitätstest: $p=0,30$; $I^2=17\%$) wird hier ein *Odds Ratio*-Gesamtschätzer [95%-KI] von 0,45 [0,34; 0,61] errechnet. Mit einem Wert von $p<0,00001$ liegt damit ein statistisch eindeutig signifikanter Vorteil hinsichtlich „Haut-Ereignisse“ von Rilpivirin gegenüber Efavirenz vor, wenn die Gesamtpopulation betrachtet wird. In einer Sensitivitätsanalyse (*Fixed-Effect*-Modell statt *Random-Effect*-Modell) wird die Robustheit dieses Ergebnisses bestätigt (*Odds Ratio*-Gesamtschätzer [95%-KI] im FEM: 0,46 [0,35; 0,59]). Schließt man nun Studie C204 aus, ergibt sich eine Heterogenität der Ergebnisse (Heterogenitätstest: $p=0,13$; $I^2=56\%$). Allerdings sind die Effekte in beiden Studien gleichgerichtet und jeweils statistisch signifikant. Ihr gemeinsamer Effektschätzer (*Odds Ratio*-Gesamtschätzer [95%-KI]) beträgt 0,46 [0,30; 0,70].

„Haut-Ereignisse“, die in der Zielpopulation auftraten, werden in Abbildung 37 meta-analysiert.

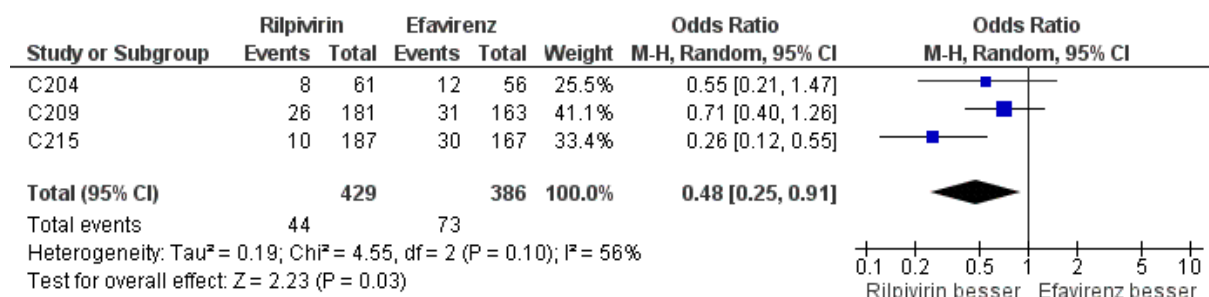


Abbildung 37: Meta-Analyse für „Haut-Ereignisse“ zu Woche 48 (*Odds Ratio*, REM) aus RCT (Zielpopulation); Rilpivirin versus Efavirenz

Im Gegensatz zu der Meta-Analyse, basierend auf der Gesamtpopulation, lässt sich hier kein interpretierbarer Gesamtschätzer berechnen, da die Datenlage nun als heterogen bewertet wird (Heterogenitätstest: $p=0,10$; $I^2=56\%$). Dieses Ergebnis wird in einer Sensitivitätsanalyse (FEM statt REM) bestätigt. Schließt man nun Studie C204 aus der Meta-Analyse aus, steigt die Heterogenität noch weiter. Es lässt sich hier also kein aussagekräftiger Schätzer berechnen, da die Heterogenität der Studien zu hoch ist (*Odds Ratio*-Gesamtschätzer [95%-KI] unter Ausschluss von Studie C204: 0,44 [0,16; 1,20]).

Die Daten zu „Haut-Ereignisse“ zu Woche 96 werden in Abbildung 38 mittels einer Meta-Analyse untersucht.

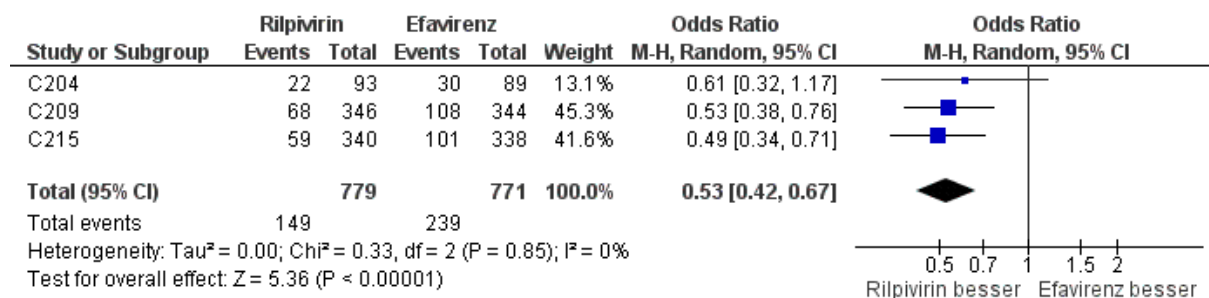


Abbildung 38: Meta-Analyse für „Haut-Ereignisse“ zu Woche 96 (*Odds Ratio*, REM) aus RCT (Gesamtpopulation); Rilpivirin versus Efavirenz

Die statistische Signifikanz des Vorteils von Rilpivirin gegenüber Efavirenz hinsichtlich des Auftretens von „Haut-Ereignissen“ zu Woche 48 wurde also hier, nach 96 Wochen Behandlung, nochmal bestätigt. Die Robustheit dieses Ergebnisses wird durch Sensitivitätsanalysen bestätigt.

Hautausschläge

„Hautausschläge“ werden als Untergruppe von „Haut-Ereignissen“ hier separat betrachtet, da sie ein sehr häufig auftretendes unerwünschtes Ereignis in der Medikamenten-Klasse der

NNRTI sind. Unter „Hautausschläge“ fallen diverse Hauterkrankungen wie z. B. juckender Ausschlag, Nesselsucht und Arzneimittellexanthem. In Abbildung 39 ist die Meta-Analyse für Hautausschläge, basierend auf der Gesamtpopulation, dargestellt.

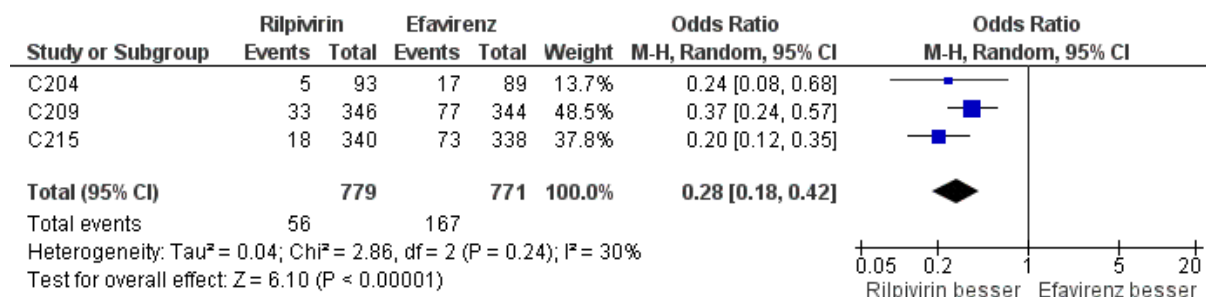


Abbildung 39: Meta-Analyse für „Hautausschläge“ zu Woche 48 (*Odds Ratio*, REM) aus RCT (Gesamtpopulation); Rilpivirin versus Efavirenz

Da hier nur geringe Heterogenität besteht (Heterogenitätstest: $p=0,24$; $I^2=30\%$) lässt sich ein *Odds Ratio*-Gesamtschätzer [95%-KI] von 0,28 [0,18; 0,42] berechnen. Es besteht also ein statistisch deutlich signifikanter Vorteil ($p<0,00001$) des Arzneimittels Rilpivirin gegenüber Efavirenz hinsichtlich des Auftretens von „Hautausschlägen“.

Bei einer Sensitivitätsanalyse, mittels FEM statt REM, wird die Robustheit dieses Ergebnisses bestätigt. Schließt man nun die Studie C204 aus der Meta-Analyse aus, besteht eine hohe Heterogenität (Heterogenitätstest: $p=0,10$; $I^2=64\%$) der Ergebnisse. Der Gesamtschätzer wurde dennoch in die Nutzenbewertung einbezogen, da die Effekte gleichgerichtet und jeweils statistisch signifikant sind (*Odds Ratio*-Gesamtschätzer [95%-KI]: 0,28 [0,16; 0,50]).

Die Meta-Analyse des Endpunkts „Hautausschläge“ basierend auf der Zielpopulation ist in Abbildung 40 dargestellt.

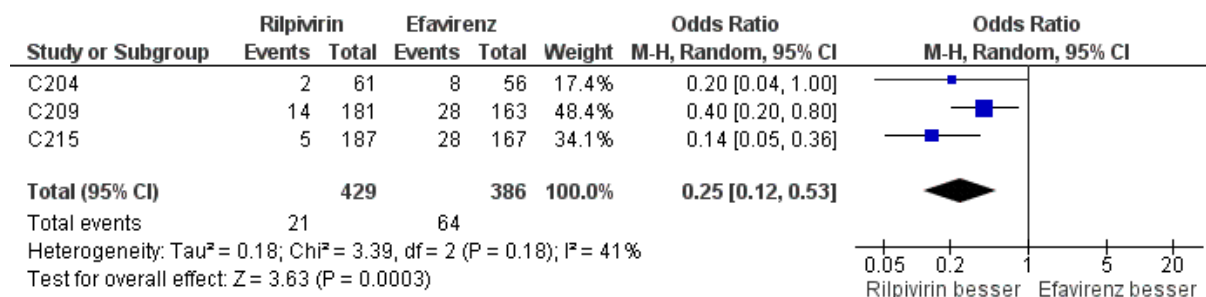


Abbildung 40: Meta-Analyse für „Hautausschläge“ zu Woche 48 (*Odds Ratio*, REM) aus RCT (Zielpopulation); Rilpivirin versus Efavirenz

Der Test auf Unterschiede zwischen den Behandlungen ergab hier ein statistisch signifikantes Ergebnis ($p=0,0003$) zugunsten von Rilpivirin gegenüber Efavirenz. Zwar wird hier die Datenlage als leicht erhöht heterogen bewertet (Heterogenitätstest: $p=0,18$; $I^2=41\%$), doch in allen drei Studien wird der Unterschied zwischen den beiden Behandlungen als statistisch signifikant zugunsten von Rilpivirin bewertet, womit der *Odds Ratio*-Gesamtschätzer (OR [95%-KI]: 0,25 [0,12; 0,53]) einen relevanten und signifikanten Unterschied zugunsten von Rilpivirin beschreibt. In Studie C204 ist dieser Unterschied genau an der Grenze der Insignifikanz, dies beeinflusst hier allerdings nicht die Schlussfolgerung. Schließt man Studie C204 innerhalb einer Sensitivitätsanalyse aus, ergibt sich ein eindeutig statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Rilpivirin (Abbildung 41).

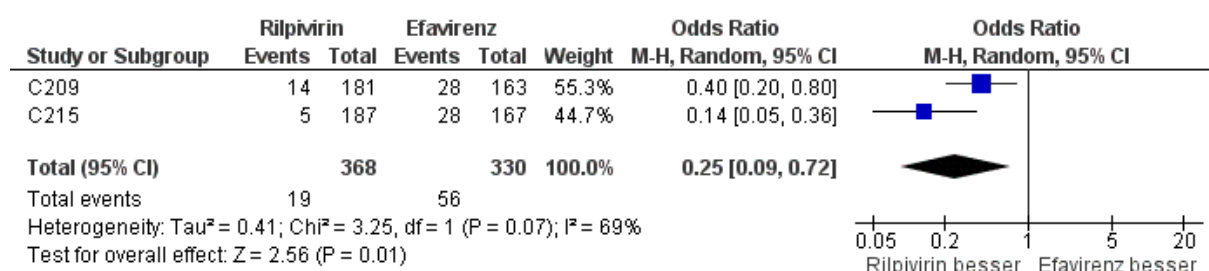


Abbildung 41: Meta-Analyse für „Hautausschläge“ zu Woche 48 (*Odds Ratio*, REM) ohne Studie C204, aus RCT (Zielpopulation); Rilpivirin versus Efavirenz

Zwar wird die Heterogenität nun noch höher bewertet (Heterogenitätstest: $p=0,07$; $I^2=69\%$), da aber hier in beiden Studien wieder statistische Signifikanz zugunsten von Rilpivirin besteht, wird der *Odds Ratio*-Gesamtschätzer [95%-KI] von 0,25 [0,09; 0,72] als aussagekräftig betrachtet.

In Abbildung 42 werden die 96 Wochen Ergebnisse zu „Hautausschläge“ mittels einer Meta-Analyse untersucht.

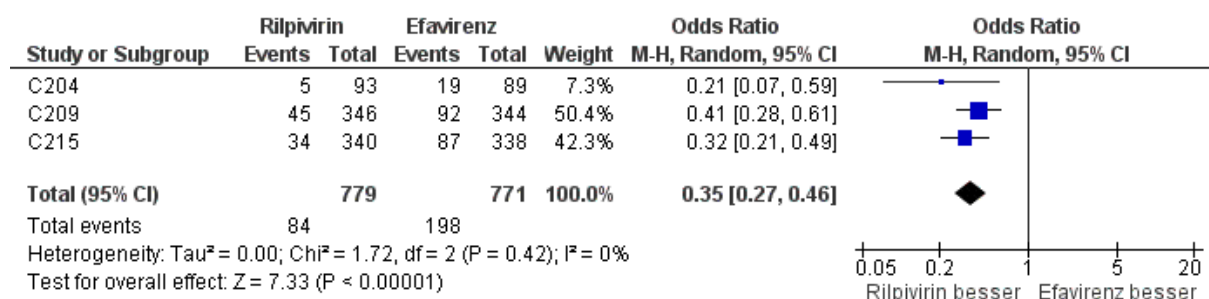


Abbildung 42: Meta-Analyse für „Hautausschläge“ zu Woche 96 (*Odds Ratio*, REM) aus RCT (Gesamtpopulation); Rilpivirin versus Efavirenz

Der deutliche statistisch signifikante Vorteil von Rilpivirin gegenüber Efavirenz hinsichtlich des Auftretens von „Hautausschlägen“ wird hier, nach 96 Wochen Behandlung, bestätigt. Sensitivitätsanalysen (FEM statt REM und Ausschluss der Studie C204) bestätigen die Robustheit dieses Ergebnisses.

Neuropsychiatrische Ereignisse

„Neuropsychiatrische Ereignisse“ sind in allen drei Studien in mindestens einem Drittel aller Patienten im Rilpivirin-Arm und in mehr als 50% der Patienten im Efavirenz-Arm aufgetreten. Eine Meta-Analyse, basierend auf der Gesamtpopulation, in Abbildung 43, zeigt die Signifikanz dieses Unterschieds.

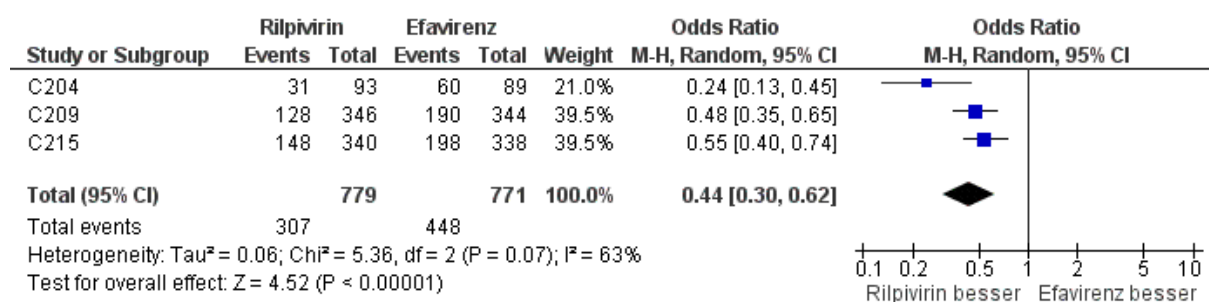


Abbildung 43: Meta-Analyse für „Neuropsychiatrische Ereignisse“ zu Woche 48 (*Odds Ratio*, REM) aus RCT (Gesamtpopulation); Rilpivirin versus Efavirenz

Es wird ein *Odds Ratio*-Gesamtschätzer [95%-KI] von 0,44 [0,30; 0,62] berechnet der mit einem p-Wert von <0,00001 deutlich statistisch signifikant ist. Die Datenlage wird als heterogen bewertet (Heterogenitätstest: $p=0,07$; $I^2=63\%$), doch da alle drei Schätzer signifikant und gleichgerichtet sind, wird dieser Schätzer als aussagekräftig betrachtet. Diese Signifikanz trifft bei den Einzelstudien sowie beim Gesamtschätzer zu. Wendet man nun innerhalb einer Sensitivitätsanalyse ein *Fixed-Effect*-Modell statt ein *Random-Effect*-Modell an wird die Robustheit der Ergebnisse bestätigt.

Unter Ausschluss der Studie C204 ergibt sich bei nun homogener Datenlage (Heterogenitätstest: $p=0,54$; $I^2=0\%$) ein *Odds Ratio*-Gesamtschätzer [95%-KI] von 0,51 [0,41; 0,63].

Betrachtet man die Gesamtpopulation, ergibt sich für Rilpivirin also ein deutlich signifikanter Vorteil gegenüber Efavirenz hinsichtlich des Auftretens „neuropsychiatrischer Ereignisse“.

In Abbildung 44 ist die Meta-Analyse, basierend auf der Zielpopulation, für „neuropsychiatrische Ereignisse“ dargestellt.

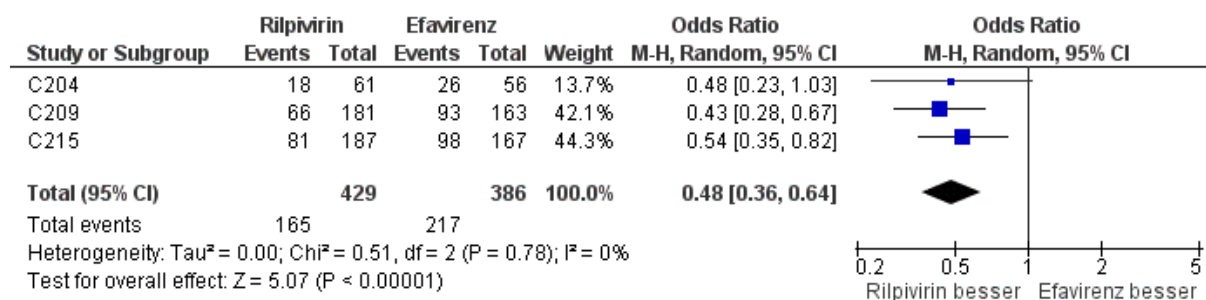


Abbildung 44: Meta-Analyse für „Neuropsychiatrische Ereignisse“ zu Woche 48 (*Odds Ratio*, REM) aus RCT (Zielpopulation); Rilpivirin versus Efavirenz

Der Test auf Unterschiede zwischen den Behandlungen zeigt einen eindeutigen statistisch signifikanten Vorteil ($p < 0,00001$) der Rilpivirin Behandlung gegenüber der Efavirenz Behandlung. Bei homogener Datenlage (Heterogenitätstest: $p = 0,78$; $I^2 = 0\%$) wird hier ein *Odds Ratio*-Gesamtschätzer [95%-KI] von 0,48 [0,36; 0,64] berechnet. Die starke Überlegenheit von Rilpivirin gegenüber Efavirenz hinsichtlich des Auftretens „neuropsychiatrischer Ereignisse“ besteht also ebenso für die Zielpopulation. Unter Verwendung eines *Fixed-Effect*-Modells bestätigt sich die Robustheit dieses Ergebnisses, ebenso wie unter Ausschluss der Studie C204, dessen Verzerrungspotenzial als erhöht bewertet wurde (*Odds Ratio*-Gesamtschätzer [95%-KI] unter Verwendung eines *Fixed-Effect*-Modells: 0,48 [0,37; 0,64], *Odds Ratio*-Gesamtschätzer [95%-KI] unter Ausschluss von Studie C204: 0,48 [0,36; 0,65]).

In Abbildung 45 werden die Ergebnisse zum Endpunkt „Neuropsychiatrische Ereignisse“ zu Woche 96 mittels einer Meta-Analyse untersucht.

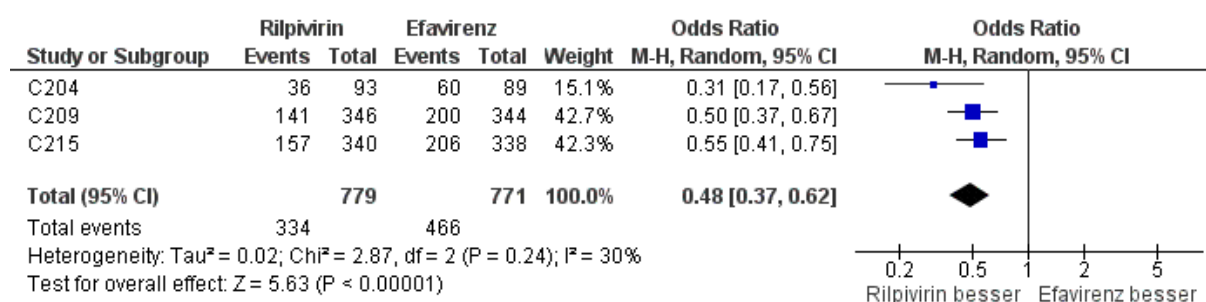


Abbildung 45: Meta-Analyse für „Neuropsychiatrische Ereignisse“ zu Woche 96 (*Odds Ratio*, REM) aus RCT (Gesamtpopulation); Rilpivirin versus Efavirenz

Das Ergebnis von Woche 48 bestätigt sich nun hier mit einem *Odds Ratio*-Gesamtschätzer [95%-KI] von 0,48 [0,37; 0,62]. D.h., auch nach 96 Wochen Behandlung zeigt sich Rilpivirin mit einem klaren statistisch signifikanten Vorteil gegenüber Efavirenz hinsichtlich des

Auftretens neuropsychiatrischer Ereignisse. Die Robustheit dieses Ergebnisses wird durch Sensitivitätsanalysen (FEM statt REM und Ausschluss der Studie C204) bestätigt.

Neurologische Ereignisse

Als Unterkategorie der „neuropsychiatrischen Ereignisse“ werden hier „neurologische Ereignisse“ separat betrachtet, da auch diese unerwünschten Ereignisse gehäuft während der Einnahme von Medikamenten der Klasse NNRTI auftreten. In diesem Fall treten diese „neurologischen Ereignisse“ besonders bei der Vergleichstherapie Efavirenz auf. Da in Studie C204 „neurologische Ereignisse“ *a priori* nicht gesondert betrachtet werden, wird diese Studie in der folgenden Meta-Analyse nicht berücksichtigt. In Abbildung 46 ist die Meta-Analyse für den Endpunkt „neurologische Ereignisse“, basierend auf der Gesamtpopulation, dargestellt.

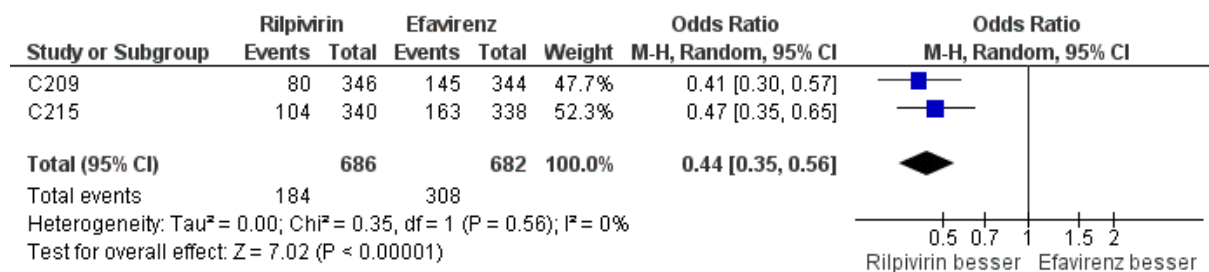


Abbildung 46: Meta-Analyse für „Neurologische Ereignisse“ zu Woche 48 (*Odds Ratio*, REM) aus RCT (Gesamtpopulation); Rilpivirin versus Efavirenz

Die Meta-Analyse zeigt, dass, wenn die Gesamtpopulation betrachtet wird, ein deutlich statistisch signifikanter Vorteil ($p < 0,00001$) von Rilpivirin gegenüber Efavirenz hinsichtlich Auftreten „neurologischer Ereignisse“ besteht. Dieser Umstand lässt sich in den Einzelstudien, sowie für den Gesamtschätzer, beobachten. Bei homogener Datenlage (Heterogenitätstest: $p = 0,56$, $I^2 = 0\%$) wird ein *Odds Ratio*-Gesamtschätzer [95%-KI] von 0,44 [0,35; 0,56] berechnet, was für eine eindeutige, statistisch signifikante, Überlegenheit von Rilpivirin gegenüber Efavirenz spricht. In einer Sensitivitätsanalyse (FEM statt REM) zeigt sich schließlich auch die Robustheit dieser Ergebnisse (*Odds Ratio*-Gesamtschätzer [95%-KI] im *Fixed-Effect*-Modell: 0,44 [0,35; 0,56]).

In einer *post hoc* durchgeführten Analyse wurden für Studie C204 „neurologische Ereignisse“, äquivalent zu den anderen beiden Studien, für die Zielpopulation berechnet. Studie C204 wird somit in dieser Meta-Analyse berücksichtigt.

In Abbildung 47 ist die Meta-Analyse, basierend auf der Zielpopulation, für „neurologische Ereignisse“ dargestellt.

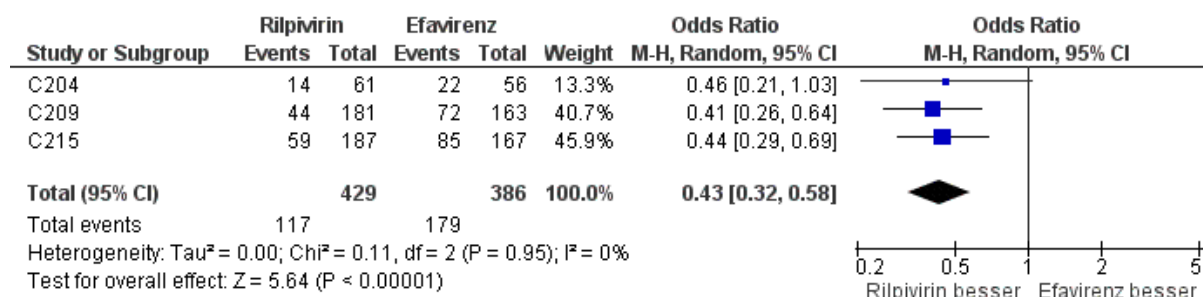


Abbildung 47: Meta-Analyse für „Neurologische Ereignisse“ zu Woche 48 (*Odds Ratio*, REM) aus RCT (Zielpopulation); Rilpivirin versus Efavirenz

Mit einem *Odds Ratio*-Gesamtschätzer [95%-KI] von 0,43 [0,32; 0,58] ergibt sich hier – bei homogener Datenlage (Heterogenitätstest: $p=0,95$; $I^2=0\%$) - ein statistisch eindeutig signifikanter Vorteil ($p<0,00001$) für Rilpivirin gegenüber Efavirenz. Die Robustheit des Ergebnisses wird durch zwei Sensitivitätsanalysen bestätigt (OR [95%-KI] mittels FEM statt REM: 0,43 [0,32; 0,58], OR [95%-KI] unter Ausschluss von Studie C204: 0,43 [0,31; 0,58]). In der Zielpopulation von Rilpivirin wird die Anzahl an „neurologischen Ereignissen“ gegenüber Efavirenz also deutlich und signifikant verringert.

In Abbildung 48 werden die Ergebnisse zu „Neurologischen Ereignissen“ zu Woche 96, basierend auf der Gesamtpopulation, innerhalb einer Meta-Analyse untersucht.

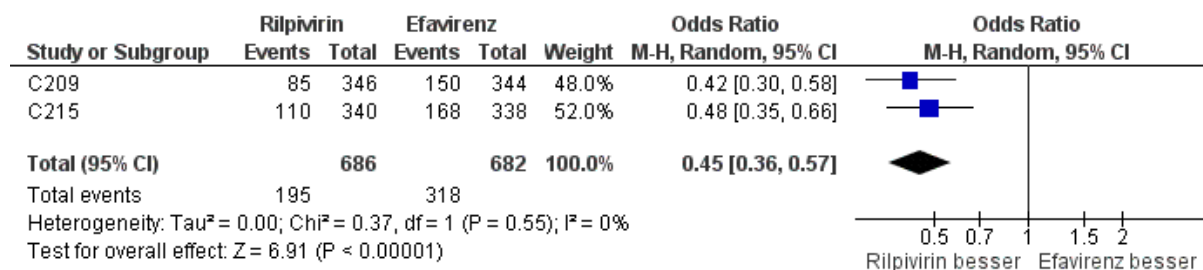


Abbildung 48: Meta-Analyse für „Neurologische Ereignisse“ zu Woche 96 (*Odds Ratio*, REM) aus RCT (Gesamtpopulation); Rilpivirin versus Efavirenz

Auch hier bestätigen sich die statistisch deutlich signifikanten Ergebnisse aus Woche 48. Mit einem *Odds Ratio*-Gesamtschätzer [95%-KI] von 0,45 [0,36; 0,57] besteht der deutliche Vorteil von Rilpivirin gegenüber Efavirenz hinsichtlich „neurologischer Ereignisse“ auch noch nach 96 Wochen Behandlungsdauer.

Psychiatrische Ereignisse

„Psychiatrische Ereignisse“ sind eine weitere Gruppierung von unerwünschten Ereignissen die durch ihr häufiges Auftreten bei Einnahme von ARV Medikamenten aus der Klasse der

NNRTI von besonderem Interesse sind. Zu „psychiatrische Ereignisse“ zählen u.a. Schlafstörungen, Depressionen, Halluzinationen, Alkoholismus und Drogenmissbrauch. Die Meta-Analyse zu „psychiatrische Ereignisse“ ist in Abbildung 49 dargestellt.

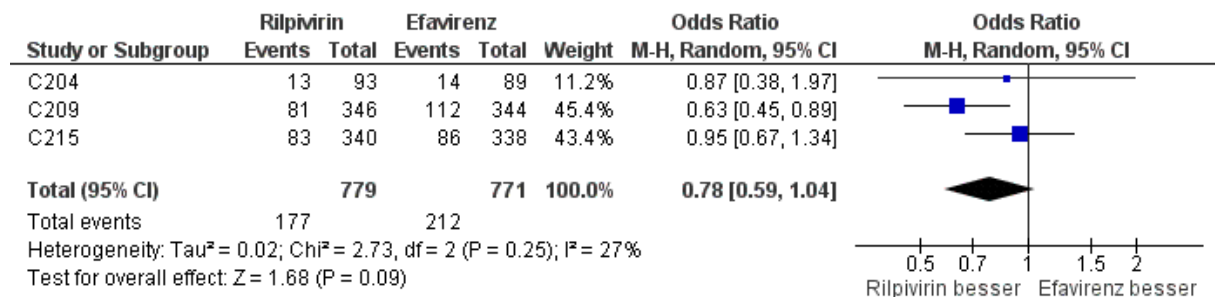


Abbildung 49: Meta-Analyse für „Psychiatrische Ereignisse“ zu Woche 48 (*Odds Ratio*, REM) aus RCT (Gesamtpopulation); Rilpivirin versus Efavirenz

Die Heterogenität der Daten wird mit $p=0,25$ (Heterogenitätstest) und $I^2=27\%$ als gering bewertet, womit sich ein *Odds Ratio*-Gesamtschätzer [95%-KI] von 0,78 [0,59; 1,04] berechnen lässt. Mit einem Wert von $p=0,09$ ist dieser Schätzer, bei einem Signifikanzniveau von 0,05, knapp nicht mehr statistisch signifikant. Wendet man nun ein *Fixed-Effect*-Modell statt eines *Random-Effect*-Modells an (Abbildung 50), wird der Schätzer statistisch signifikant (*Odds Ratio*-Gesamtschätzer [95%-KI] im *Fixed-Effect*-Modell: 0,78 [0,62; 0,98]).

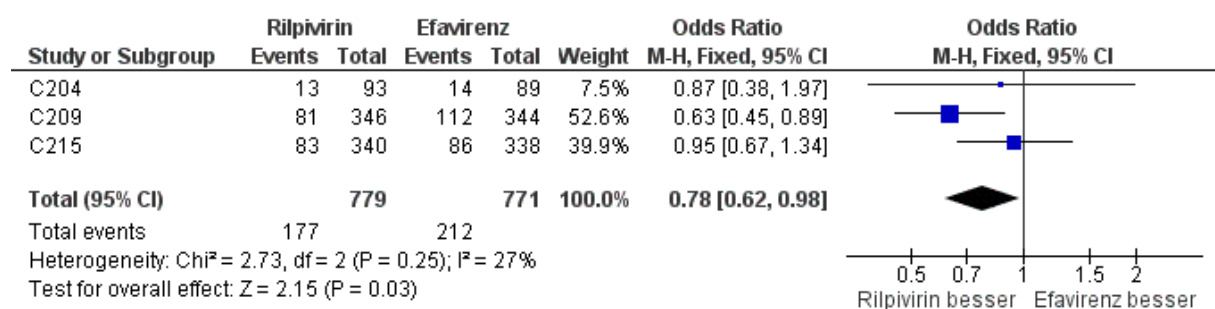


Abbildung 50: Meta-Analyse für „Psychiatrische Ereignisse“ zu Woche 48 (*Odds Ratio*, FEM) aus RCT (Gesamtpopulation); Rilpivirin versus Efavirenz

In einer weiteren Sensitivitätsanalyse, unter Ausschluss der Studie C204, wird schließlich die Heterogenität so hoch (Heterogenitätstest: $p=0,10$; $I^2=62\%$), dass der Gesamtschätzer nicht mehr interpretierbar ist (Abbildung 51).

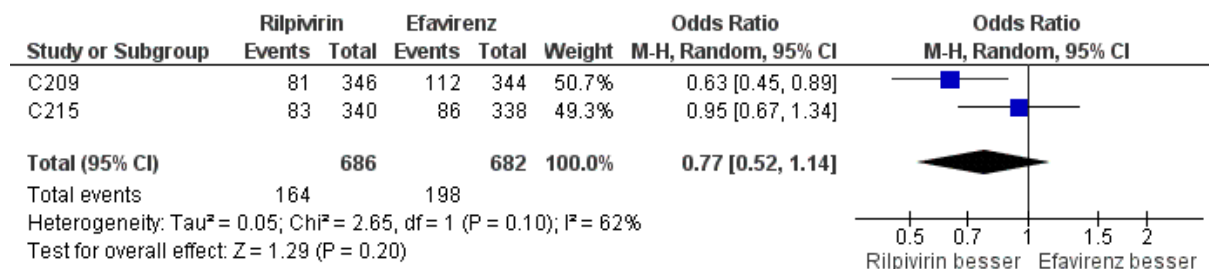


Abbildung 51: Meta-Analyse für „Psychiatrische Ereignisse“ zu Woche 48 (*Odds Ratio*, REM) aus RCT, ohne Studie C204 (Gesamtpopulation); Rilpivirin versus Efavirenz

Die Meta-Analyse für „Psychiatrische Ereignisse“ basierend auf der Zielpopulation ist in Abbildung 52 dargestellt.

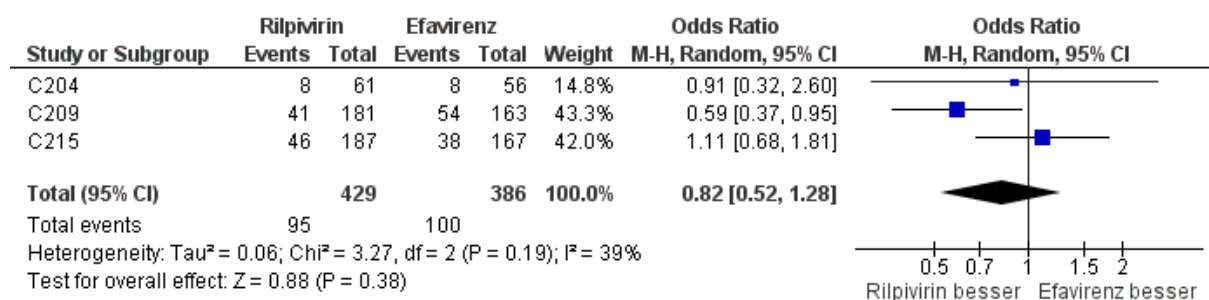


Abbildung 52: Meta-Analyse für „Psychiatrische Ereignisse“ zu Woche 48 (*Odds Ratio*, REM) aus RCT (Zielpopulation); Rilpivirin versus Efavirenz

Hier wird ein *Odds Ratio*-Gesamtschätzer [95%-KI] von 0,82 [0,52; 1,28] berechnet, der allerdings aufgrund der heterogenen Datenlage (Heterogenitätstest: $p=0,19$; $I^2=39\%$) als nicht sehr aussagekräftig gilt. Tendenziell allerdings, bestätigt sich das Ergebnis, welches basierend auf der Gesamtpopulation berechnet wurde. Hinsichtlich „Psychiatrischer Ereignisse“ lässt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen feststellen. Sensitivitätsanalysen (FEM statt REM und Ausschluss der Studie C204) bestätigen die Robustheit des Ergebnisses (*Odds Ratio*-Gesamtschätzer [95%-KI] unter Verwendung eines *Fixed-Effect*-Modells: 0,81 [0,59; 1,12], *Odds Ratio*-Gesamtschätzer [95%-KI] unter Ausschluss von Studie C204: 0,81 [0,44; 1,49]).

Der Endpunkt „psychiatrische Ereignisse“ wird in Abbildung 53 für die 96 Wochen Daten mittels einer Meta-Analyse untersucht.

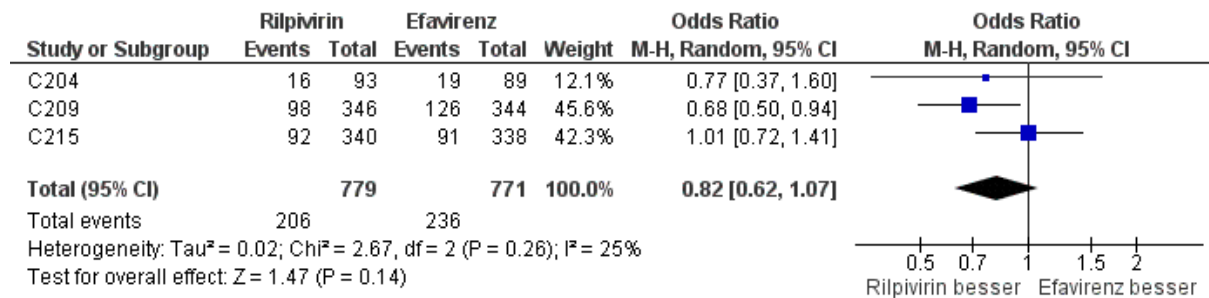


Abbildung 53: Meta-Analyse für „Psychiatrische Ereignisse“ zu Woche 96 (*Odds Ratio*, REM) aus RCT (Gesamtpopulation); Rilpivirin versus Efavirenz

Auch hier ist der *Odds Ratio*-Gesamtschätzer mit einem Wert von 0,82 und einem 95%-Konfidenzintervall von [0,62; 1,07] nicht mehr statistisch signifikant. D.h. auch nach 96 Wochen Behandlungsdauer lässt sich kein eindeutig signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen Rilpivirin und Efavirenz hinsichtlich des Auftretens „psychiatrischer Ereignisse“ feststellen.

Zu Woche 96 lagen noch keine Ergebnisse für die Zielpopulation vor.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten.

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

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

A priori wurden Subgruppenanalysen nur für den primären Endpunkt „Virologisches Ansprechen“ und basierend auf der Gesamtpopulation durchgeführt. Hier werden Subgruppenanalysen, basierend auf der Gesamtpopulation, nur für den primären Endpunkt, stratifiziert nach *Baseline*-Viruslast und nach *Backbone*-Therapie betrachtet, da diese Daten für andere Endpunkte bzw. basierend auf der Zielpopulation nicht verfügbar waren. Dabei wurden in den Studien C209 und C215 folgende Kategorisierungen der *Baseline*-Viruslast betrachtet:

- $\leq 100.000, >100.000 - \leq 500.000, >500.000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml
- $\leq 100.000, >100.000 - \leq 300.000, >300.000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml
- $\leq 100.000, >100.000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml

Da in Studie C204 die *Baseline*-Viruslast nur in die Kategorien $\leq 100.000, >100.000$ bis $\leq 300.000, >300.000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml eingeteilt betrachtet wurde, wird in der Subgruppenanalyse, stratifiziert nach *Baseline*-Viruslast, die Kategorisierung $\leq 100.000, >100.000$ bis $\leq 300.000, >300.000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml für alle drei Studien verwendet.

Zusätzlich dazu wurden in Studie C204 und C215 auch noch die *Backbone*-Therapien in einer Subgruppenanalyse untersucht. Studie C209 wird dabei nur in dem Truvada Arm berücksichtigt.

Basierend auf der Zielpopulation werden für jeden Endpunkt Subgruppenanalysen stratifiziert nach Alter, Geschlecht und *Backbone*-Therapie durchgeführt. Sämtliche Subgruppen-Daten zu der Zielpopulation wurden aus *post hoc* durchgeführten Analysen gewonnen.

Tabelle 4-49: Übersicht über die Verfügbarkeit von Subgruppenresultaten in den einzelnen RCT

Studie	Endpunkt	Zielpopulation			Gesamtpopulation	
		Geschlecht	Alter	Backbone-Therapie*	Baseline-Viruslast	Backbone-Therapie*
C204	Virologisches Ansprechen	•	•	Truvada, Combivir	•	Truvada, Combivir
	Virologisches Versagen (Wirksamkeit)	•	•	Truvada, Combivir		
	Virologisches Versagen (Resistenzen)	•	•	Truvada, Combivir		
	Unerwünschte Ereignisse	•	•	Truvada, Combivir		
C209	Virologisches Ansprechen	•	•	Truvada	•	Truvada
	Virologisches Versagen (Wirksamkeit)	•	•	Truvada		
	Virologisches Versagen (Resistenzen)	•	•	Truvada		
	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	•	•	Truvada		
	Unerwünschte Ereignisse	•	•	Truvada		
C215	Virologisches Ansprechen	•	•	Truvada, Combivir, Kivexa/ Epzicom	•	Truvada, Combivir, Kivexa/ Epzicom
	Virologisches Versagen (Wirksamkeit)	•	•	Truvada, Combivir, Kivexa/ Epzicom		
	Virologisches Versagen (Resistenzen)	•	•	Truvada, Combivir, Kivexa/ Epzicom		
	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	•	•	Truvada, Combivir, Kivexa/ Epzicom		
	Unerwünschte Ereignisse	•	•	Truvada, Combivir, Kivexa/ Epzicom		

* Angegeben werden die *Backbone*-Therapien, die in den Studien verabreicht wurden. In diesen Subgruppen werden die Studien jeweils berücksichtigt

Im Folgenden werden Subgruppenanalysen für die folgenden Merkmale durchgeführt:

- Alter
- Geschlecht
- *Backbone*-Therapie

A priori waren nur Subgruppenanalysen, welche auf der Gesamtpopulation basieren, geplant. Auf eine Darstellung aller Subgruppenergebnisse, basierend auf der Gesamtpopulation, wird, bis auf die Subgruppen der Viruslast Kategorien und *Backbone* Therapien, hier allerdings verzichtet.

Wenn nicht anders gekennzeichnet, sind alle hier dargestellten Subgruppenanalysen *post hoc* durchgeführt worden, und beschränken sich auf die Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels Rilpivirin, also die Patienten, die an der *Baseline* eine Viruslast von ≤ 100.000 Kopien/mL aufwiesen. Dabei werden folgende Endpunkte auf Effektmodifikatoren hinsichtlich des Alters, des Geschlechts und der *Backbone*-Therapie untersucht: „Virologisches Ansprechen“, „Virologisches Versagen (Wirksamkeit)“, „Virologisches Versagen (Resistenzen)“, „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ und „Unerwünschte Ereignisse“. Außerdem wird der Endpunkt „Virologisches Ansprechen“ zusätzlich auf Effektmodifikatoren hinsichtlich der *Baseline*-Viruslast und der *Backbone*-Therapie, basierend auf der Gesamtpopulation, untersucht.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen der einzelnen Endpunkte werden im Folgenden zusammengefasst:

Virologisches Ansprechen

In einer Subgruppenanalyse, basierend auf der Gesamtpopulation, stratifiziert nach *Baseline*-Viruslast, kann ein statistisch signifikanter Unterschied (Interaktionstest: $p=0,03$) zwischen der Gruppe der Patienten mit ≤ 100.000 Kopien/mL und den beiden Gruppen von Patienten mit >100.000 Kopien/mL beobachtet werden. Bei homogener Datenlage (Heterogenitätstest: $p=0,64$; $I^2=0\%$) ergibt sich hier ein statistisch signifikanter Vorteil ($p=0,02$) von Rilpivirin gegenüber Efavirenz in der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels (*Odds Ratio*-Gesamtschätzer [95%-KI]: 0,61 [0,40; 0,91]). In den anderen beiden Viruslast-Kategorien ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapien zu beobachten.

Untersucht man „Virologisches Ansprechen“, stratifiziert nach *Backbone*-Therapie, lassen sich keine Hinweise oder Belege für eine Interaktion durch die *Backbone*-Therapie (Truvada, Combivir und Kivexa/Epzicom) hinsichtlich der Wirksamkeit der Behandlungen beobachten (Interaktionstest: $p=0,45$; $I^2=0\%$). Das zu bewertende Arzneimittel Rilpivirin wirkt also, basierend auf der Gesamtpopulation, unabhängig von der *Backbone*-Therapie. Daher ergibt sich keine Änderung des aus der Bewertung der Zielpopulation abgeleiteten Fazits.

Basierend auf der Zielpopulation wurden Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht und *Backbone*-Therapie durchgeführt. Hier ergaben sich keine Hinweise oder Belege für eine Interaktion durch das Alter (Interaktionstest: $p=0,94$; $I^2=0\%$) oder die *Backbone*-Therapie (Interaktionstest: $p=0,38$; $I^2=0\%$). Bei der Subgruppenanalyse, nach dem Geschlecht, ergab der Interaktionstest ein statistisch signifikantes Ergebnis ($p=0,05$; $I^2=73,5\%$). Somit ergibt sich ein Hinweis auf unterschiedliche Effekte zwischen Männern und Frauen. Männer zeigten unter Rilpivirin ein statistisch signifikant besseres virologisches Ansprechen (OR [95%-KI] für die Männer: 0,45 [0,27; 0,74]) während Frauen unter beiden Behandlungen gleich gut ansprachen (OR [95%-KI] für die Frauen: 1,08 [0,52; 2,24]).

Virologisches Versagen (Wirksamkeit)

Hinsichtlich dem „Virologischen Versagen (Wirksamkeit)“ ergaben sich keine Belege oder Hinweise auf eine Interaktion durch das Alter, da aufgrund der Datenlage keine Meta-Analyse durchführbar war, die *Backbone*-Therapie (Interaktionstest: $p=0,56$; $I^2=0\%$) oder das Geschlecht (Interaktionstest: $p=0,31$; $I^2=4,2\%$). Daher ergibt sich keine Änderung des aus der Bewertung der Zielpopulation abgeleiteten Fazits.

Virologisches Versagen (Resistenzen)

Hinsichtlich dem „Virologischen Versagen (Resistenzen)“ ergaben sich keine Belege oder Hinweise auf eine Interaktion durch das Alter, da aufgrund der Datenlage keine Meta-Analyse durchführbar war, oder das Geschlecht (Interaktionstest: $p=0,52$; $I^2=0\%$). Der Interaktionstest für die *Backbone*-Therapie ergibt ein statistisch signifikantes Ergebnis (Interaktionstest: $p=0,11$; $I^2=55,6\%$). Die Gesamtschätzer für die *Backbone*-Therapie Subgruppen sind: OR [95%-KI] für Truvada: 1,73 [0,76; 3,97], OR [95%-KI] für Combivir: 0,18 [0,02; 1,58] und OR [95%-KI] für Kivexa/Epzicom: 0,38 [0,03; 4,58]. Daher gibt es hier einen Hinweis auf Effektmodifikation durch die *Backbone*-Therapie.

Patienten mit RT-Mutationen

Hinsichtlich „Patienten mit RT-Mutationen“ ergaben sich keine Belege oder Hinweise auf eine Interaktion durch das Alter, da aufgrund der Datenlage keine Meta-Analyse durchführbar war, die *Backbone*-Therapie (Interaktionstest: $p=0,79$; $I^2=0\%$) oder das Geschlecht, da auch hier aufgrund der Datenlage kein Interaktionstest durchführbar war. Daher ergibt sich keine Änderung des aus der Bewertung der Zielpopulation abgeleiteten Fazits.

NNRTI RAMs (erweitert)

Hinsichtlich „NNRTI RAMs (erweitert)“ ergaben sich keine Belege oder Hinweise auf eine Interaktion durch das Alter, da aufgrund der Datenlage keine Meta-Analyse durchführbar war, die *Backbone*-Therapie (Interaktionstest: $p=0,67$; $I^2=0\%$) oder das Geschlecht, da auch hier aufgrund der Datenlage kein Interaktionstest durchführbar war. Daher ergibt sich keine Änderung des aus der Bewertung der Zielpopulation abgeleiteten Fazits.

N(t)RTI RAMs (IAS-USA)

Hinsichtlich „N(t)RTI RAMs (IAS-USA)“ ergaben sich keine Belege oder Hinweise auf eine Interaktion durch das Alter, da aufgrund der Datenlage keine Meta-Analyse durchführbar war, die *Backbone*-Therapie (Interaktionstest: $p=0,74$; $I^2=0\%$) oder das Geschlecht (Interaktionstest: $p=0,82$; $I^2=0\%$). Daher ergibt sich keine Änderung des aus der Bewertung der Zielpopulation abgeleiteten Fazits.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Hinsichtlich der SF-36v2-Summenscores „körperliche Gesundheit“ (PCS) und „psychische Gesundheit“ (MCS) ergaben sich keine Belege oder Hinweise auf eine Effektmodifikation durch Alter (Interaktionstest: $p=0,39$; $I^2=0\%$ bzw. $p=0,24$; $I^2=29,1\%$), Geschlecht (Interaktionstest: $p=0,91$; $I^2=0\%$ bzw. $p=0,60$; $I^2=0\%$) oder *Backbone*-Therapie

(Interaktionstest: $p=0,81$; $I^2=0\%$ bzw. $p=0,44$; $I^2=0\%$). Daher ergibt sich keine Änderung des aus der Bewertung der Zielpopulation abgeleiteten Fazits.

Unerwünschte Ereignisse

Hinsichtlich „Unerwünschten Ereignissen“ (Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Studienabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse) ergaben sich keine Belege oder Hinweise auf eine Interaktion durch das Alter (Interaktionstest: $p=0,75$; $I^2=0\%$ / $p=0,74$; $I^2=0\%$ / $p=0,77$; $I^2=0\%$), die *Backbone*-Therapie (Interaktionstest: $p=0,68$; $I^2=0\%$ / $p=0,44$; $I^2=0\%$ / $p=0,43$; $I^2=0\%$) oder das Geschlecht (Interaktionstest: $p=0,91$; $I^2=0\%$ / $p=0,36$; $I^2=0\%$ / $p=0,81$; $I^2=0\%$). Daher ergibt sich keine Änderung des aus der Bewertung der Zielpopulation abgeleiteten Fazits.

Hinsichtlich „Unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse“ (Haut-Ereignisse, Hautausschläge, Neuropsychiatrische Ereignisse, Neurologische Ereignisse und Psychiatrische Ereignisse) wurden Subgruppenanalyse nach dem Alter (Interaktionstest: $p=0,55$; $I^2=0\%$ / $p=0,86$; $I^2=0\%$ / $p=0,18$; $I^2=43,5\%$ / $p=0,06$; $I^2=72,7\%$ / $p=0,71$; $I^2=0\%$), der *Backbone*-Therapie (Interaktionstest: $p=0,63$; $I^2=0\%$ / $p=0,25$; $I^2=27,2\%$ / $p=0,02$; $I^2=73,3\%$ / $p=0,70$; $I^2=0\%$ / $p=0,03$; $I^2=72,8\%$) und dem Geschlecht (Interaktionstest: $p=0,40$; $I^2=0\%$ / $p=0,16$; $I^2=50,2\%$ / $p=0,68$; $I^2=0\%$ / $p=0,85$; $I^2=0\%$ / $p=1,00$; $I^2=0\%$) durchgeführt. Die statistische Signifikanz des Interaktionstests zu „Neuropsychiatrischen Ereignissen“ zeigt mit einem p-Wert von 0,02 einen Beleg für eine Effektmodifikation durch die *Backbone*-Therapie an (OR [95%-KI] für Truvada: 0,45 [0,32; 0,63], OR [95%-KI] für Combivir: 0,41 [0,23; 0,73] und OR [95%-KI] für Kivexa/Epzicom: 2,75 [0,76; 9,95]) (siehe Abbildung 92). Auch bei „Psychiatrischen Ereignissen“ zeigt die statistische Signifikanz ($p=0,03$) des Interaktionstest einen Beleg für eine Effektmodifikation durch die *Backbone*-Therapie an (OR [95%-KI] für Truvada: 0,72 [0,50; 1,05], OR [95%-KI] für Combivir: 0,69 [0,30; 1,58] und OR [95%-KI] für Kivexa/Epzicom: 6,00 [1,34; 26,81]) (Abbildung 98). Bei „Hautausschlägen“, nach Geschlecht stratifiziert (siehe Abbildung 88), wird die signifikante Interaktion durch das Ergebnis der Studie C204 getrieben. Nach Ausschluss der als erhöht verzerrt bewerteten Studie zeigt sich kein Hinweis mehr auf eine Interaktion durch das Geschlecht. Deswegen wird hier nicht von einem Hinweis auf eine Interaktion durch das Geschlecht ausgegangen. Die knapp signifikante Interaktion durch das Alter bei „Neuropsychiatrischen Ereignissen“ (siehe Abbildung 90), kann aufgrund der sehr niedrigen Patientenzahlen in der Gruppe der über 55-jährigen als nicht aussagekräftig angesehen werden. Auch das stark signifikante Ergebnis für „Neurologische Ereignisse“, stratifiziert nach Alter (siehe Abbildung 93), kann nicht als aussagekräftig angesehen werden, da es auf sehr geringen Patientenzahlen in der Gruppe der über 55-jährigen basiert.

4.3.1.3.2.1 Virologisches Ansprechen

4.3.1.3.2.1.1 Virologisches Ansprechen stratifiziert nach *Baseline*-Viruslast (Gesamtpopulation)

Tabelle 4-50 fasst die Ergebnisse für den Endpunkt „Virologisches Ansprechen“, stratifiziert nach *Baseline*-Viruslast, zusammen. Effektschätzer werden dabei für die Anzahl der *Non-Responder* berechnet.

Tabelle 4-50: „Virologisches Ansprechen“ zu Woche 48, stratifiziert nach *Baseline*-Viruslast, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation)

Subgruppe Studie	Rilpivirin			Efavirenz			Odds Ratio* [95%-KI]	p-Wert
	N	ja (%)	nein (%)	N	ja (%)	nein (%)		
≤ 100.000								
C204	61	51 (83,6)	10 (16,4)	56	46 (82,1)	10 (17,9)	0,90 [0,34; 2,36]	0,8336
C209	181	162 (89,5)	19 (10,5)	163	136 (83,4)	27 (16,6)	0,59 [0,31; 1,11]	0,1013
C215	187	170 (90,9)	17 (9,1)	167	140 (83,8)	27 (16,2)	0,52 [0,27; 0,99]	0,0466
$> 100.000 - \leq 300.000$								
C204	10	8 (80,0)	2 (20,0)	23	18 (78,3)	5 (21,7)	0,90 [0,14; 5,66]	0,9106
C209	112	89 (79,5)	23 (20,5)	113	96 (85,0)	17 (15,0)	1,46 [0,73; 2,91]	0,2830
C215	86	69 (80,2)	17 (19,8)	102	85 (83,3)	17 (16,7)	1,23 [0,59; 2,59]	0,5825
> 300.000								
C204	22	15 (68,2)	7 (31,8)	10	8 (80,0)	2 (20,0)	1,87 [0,31; 11,19]	0,4945
C209	53	36 (67,9)	17 (32,1)	68	53 (77,9)	15 (22,1)	1,67 [0,74; 3,76]	0,2172
C215	67	52 (77,6)	15 (22,4)	69	51 (73,9)	18 (26,1)	0,82 [0,37; 1,79]	0,6152

* Odds Ratios sind für die Anzahl der *Non-Responder* berechnet

Der Unterschied zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Rilpivirin und der Vergleichstherapie Efavirenz wurde mittels Meta-Analyse untersucht (Abbildung 54).

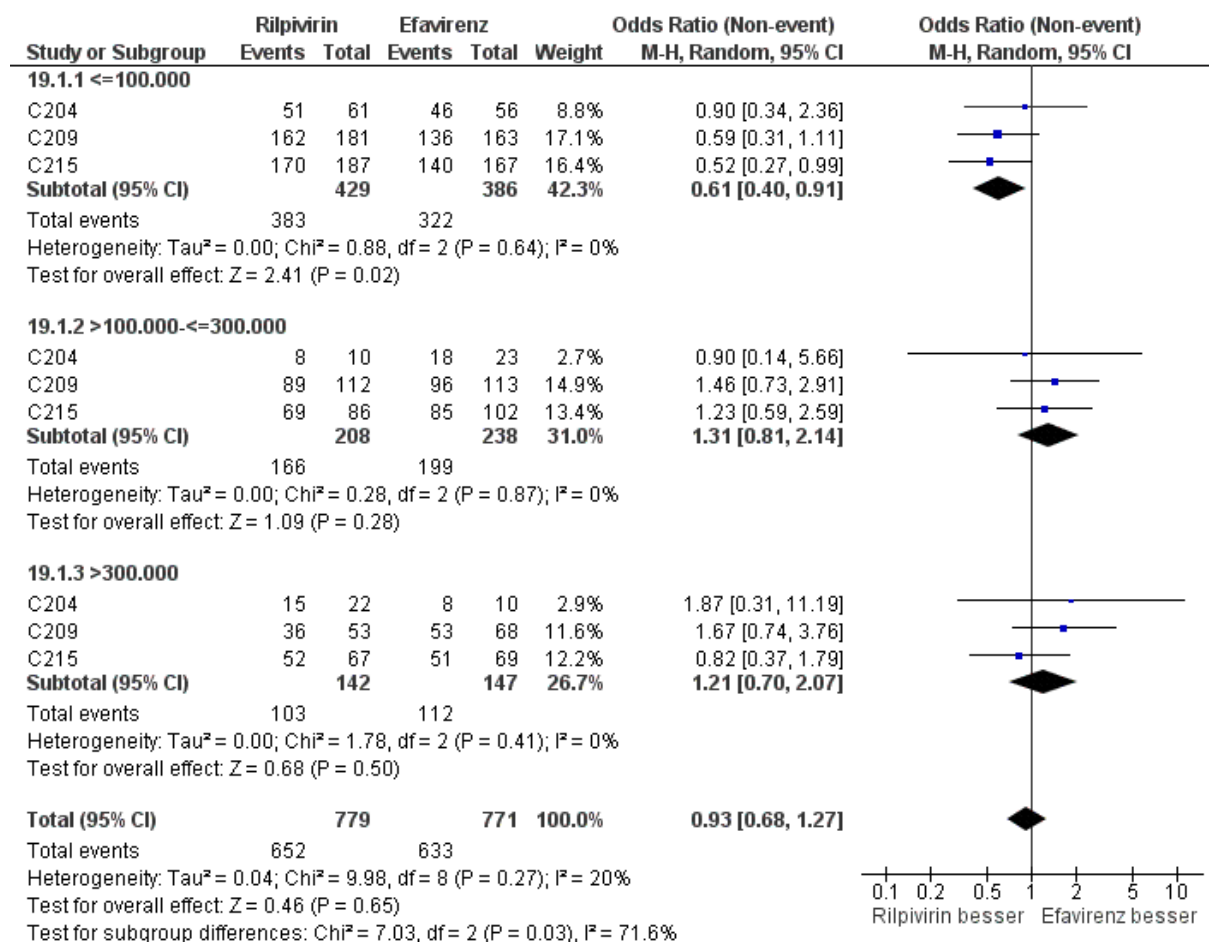


Abbildung 54: Meta-Analyse für „Virologisches Ansprechen“ zu Woche 48 (Odds Ratio, REM), stratifiziert nach *Baseline*-Viruslast, aus RCT; Rilpivirin versus Efavirenz (Gesamtpopulation)

4.3.1.3.2.1.2 Virologisches Ansprechen stratifiziert nach *Backbone*-Therapie (Gesamtpopulation)

In Tabelle 4-51 sind die Ergebnisse zum Endpunkt „Virologisches Ansprechen“ stratifiziert nach *Backbone*-Therapie dargestellt. Nur in Studie C215 werden den Patienten drei verschiedene *Backbone*-Therapien gegeben. In Studie C209 wird den Patienten eine feste *Backbone*-Therapie gegeben, allerdings haben die Patienten, wie in allen Studien, die Möglichkeit die *Backbone*-Therapie zu wechseln. In Studie C209 hat ein Patient aus Verträglichkeitsgründen die *Backbone*-Therapie von Truvada zu Kivexa/Epzicom gewechselt. In Studie C215 haben zwei Patienten die als initiale Therapie Truvada erhielten, zehn Patienten die Combivir erhielten und 2 Patienten die Kivexa/Epzicom erhielten zu einer anderen *Backbone*-Behandlung gewechselt. In Studie C204 wechselten 8 Patienten, die Combivir initial erhielten, und ein Patient, der Truvada initial erhielt, zu einer anderen *Backbone*-Behandlung.

Da die Anzahl der gegebenen *Backbone*-Therapien in jeder der drei Studien anders ist, werden die Subgruppen jeweils durch Daten aus einer, zwei oder drei Studien gestützt. Effektschätzer werden hier für die Anzahl der *Non-Responder* berechnet.

Tabelle 4-51: „Virologisches Ansprechen“ zu Woche 48, stratifiziert nach *Backbone*-Therapie, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtpopulation)

Subgruppe	Rilpivirin			Efavirenz			Odds Ratio* [95%-KI]	p-Wert
	Studie	N	ja (%)	nein (%)	N	ja (%)		
Truvada								
C204	23	14 (60,9)	9 (9,1)	22	18 (81,8)	4 (18,2)	2,89 [0,74; 11,38]	0,1284
C209	346	287 (82,9)	59 (17,1)	344	285 (82,8)	59 (17,2)	0,99 [0,67; 1,48]	0,9724
C215	204	172 (84,3)	32 (15,7)	202	165 (81,7)	37 (18,3)	0,83 [0,49; 1,39]	0,4808
Combivir								
C204	70	60 (85,7)	10 (14,3)	67	54 (80,6)	13 (19,4)	0,69 [0,28; 1,71]	0,4246
C209	-	-	-	-	-	-	-	-
C215	101	88 (87,1)	13 (12,9)	103	83 (80,6)	20 (19,4)	0,61 [0,29; 1,31]	0,2070
Kivexa/Epzicom								
C204	-	-	-	-	-	-	-	-
C209	-	-	-	-	-	-	-	-
C215	35	31 (88,6)	4 (11,4)	33	28 (84,8)	5 (15,2)	0,72 [0,18; 2,96]	0,6516

* Odds Ratios sind für die Anzahl der *Non-Responder* berechnet

In Abbildung 55 ist die Meta-Analyse für den Endpunkt „Virologisches Ansprechen“ stratifiziert nach initialer *Backbone*-Therapie dargestellt.

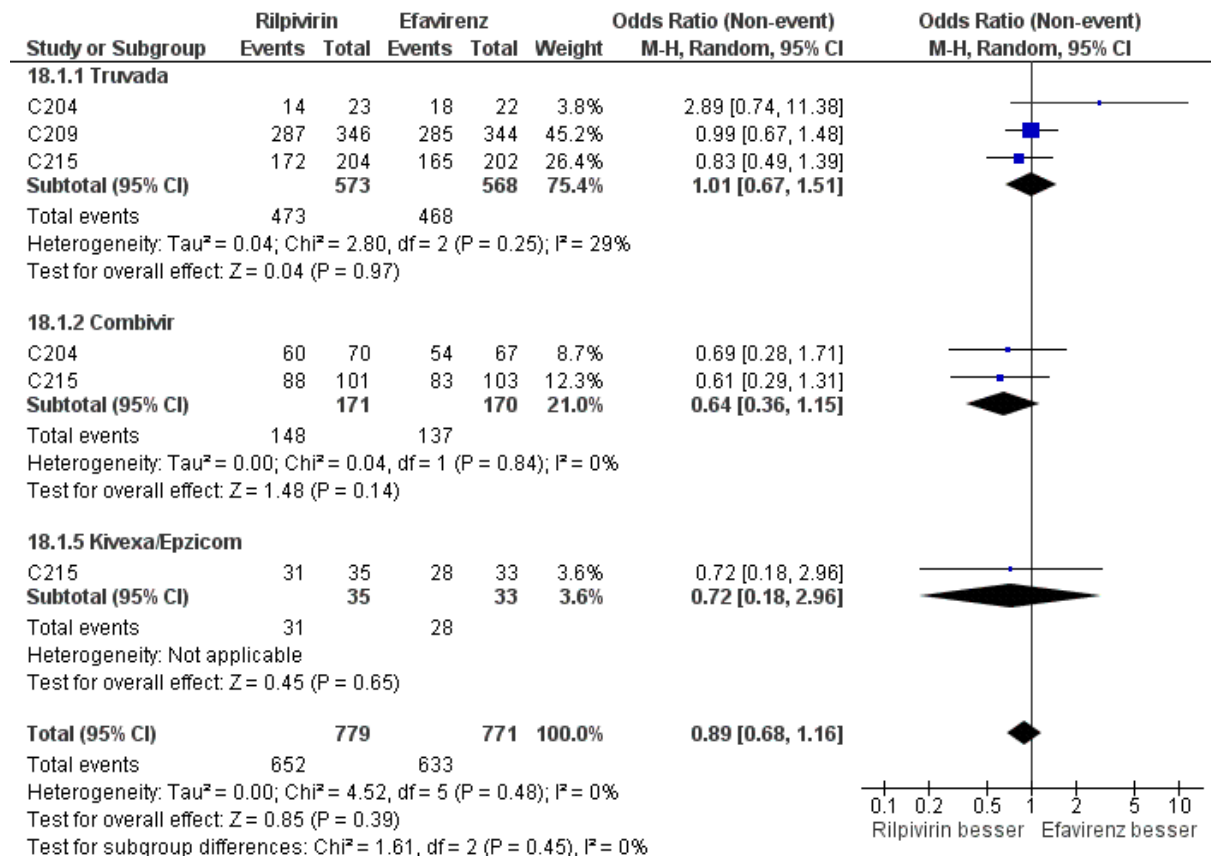


Abbildung 55: Meta-Analyse für „Virologisches Ansprechen“ zu Woche 48 (Odds Ratio, REM), stratifiziert nach Backbone-Behandlung, aus RCT; Rilpivirin versus Efavirenz (Gesamtpopulation)

4.3.1.3.2.1.3 Virologisches Ansprechen stratifiziert nach Alter (Zielpopulation)

Tabelle 4-52: „Virologisches Ansprechen“ zu Woche 48, stratifiziert nach Alter (<55 Jahre/ ≥55 Jahre), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Subgruppe	Rilpivirin			Efavirenz			Odds Ratio* [95%-KI]	p-Wert
	Studie	N	ja (%)	nein (%)	N	ja (%)		
<55 Jahre								
C204	59	49 (83,1)	10 (16,9)	54	44 (81,5)	10 (18,5)	0,90 [0,34; 2,36]	0,8272
C209	171	153 (89,5)	18 (10,5)	157	131 (83,4)	26 (16,6)	0,59 [0,31; 1,13]	0,1118
C215	172	155 (90,1)	17 (9,9)	157	131 (83,4)	26 (16,6)	0,55 [0,29; 1,06]	0,0755
≥55 Jahre								
C204	2	2 (100,0)	0 (0,0)	2	2 (100,0)	0 (0,0)	n.b.	n.b.
C209	10	9 (90,0)	1 (10,0)	6	5 (83,3)	1 (16,7)	0,56 [0,03; 10,93]	0,6990
C215	2	2 (100,0)	0 (0,0)	1	1 (100,0)	0 (0,0)	n.b.	n.b.
Fehlende Werte								

Subgruppe	Rilpivirin			Efavirenz			Odds Ratio* [95%-KI]	p-Wert
	Studie	N	ja (%)	nein (%)	N	ja (%)		
C215	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.b.	n.b.

* Odds Ratios sind für die Anzahl der Non-Responder berechnet

n.b. = nicht berechenbar

n.a. = nicht angegeben

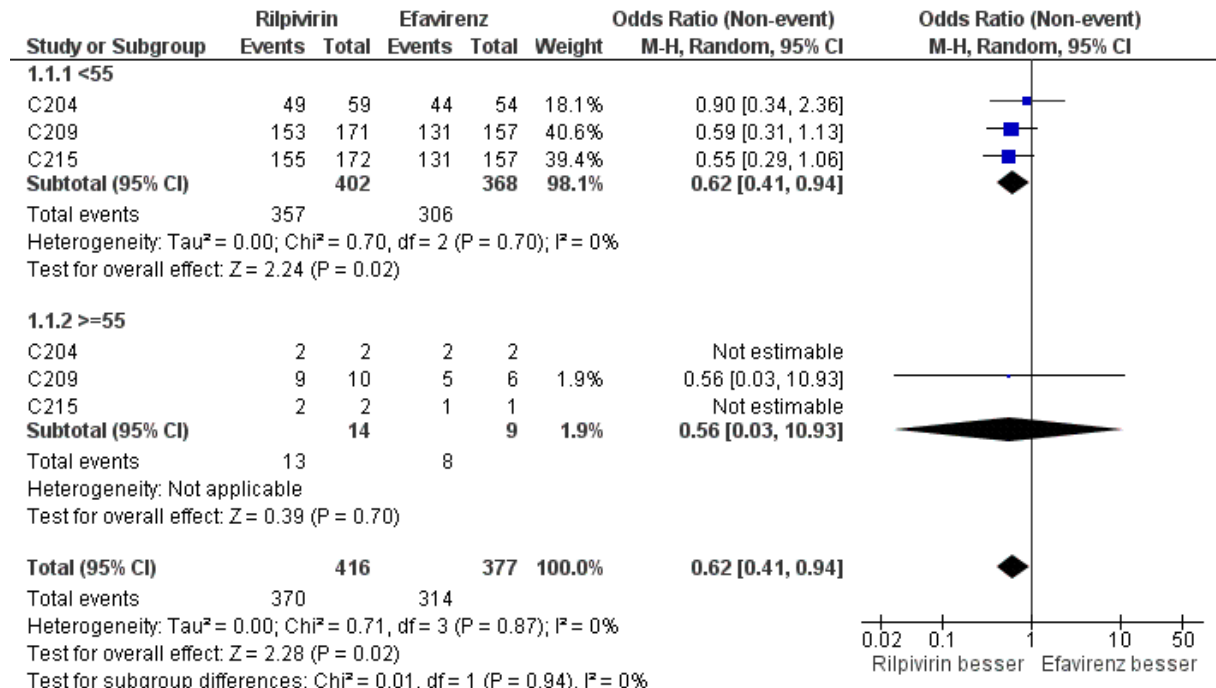


Abbildung 56: Meta-Analyse für „Virologisches Ansprechen“ zu Woche 48 (Odds Ratio, REM), stratifiziert nach Alter, aus RCT; Rilpivirin versus Efavirenz (Zielpopulation)

4.3.1.3.2.1.4 Virologisches Ansprechen stratifiziert nach Geschlecht (Zielpopulation)

Tabelle 4-53: „Virologisches Ansprechen“ zu Woche 48, stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Subgruppe	Rilpivirin			Efavirenz			Odds Ratio* [95%-KI]	p-Wert
	Studie	N	ja (%)	nein (%)	N	ja (%)		
Männlich								
C204	40	35 (87,5)	5 (12,5)	40	33 (82,5)	7 (17,5)	0,67 [0,19; 2,33]	0,5328
C209	132	122 (92,4)	10 (7,6)	127	107 (84,3)	20 (15,7)	0,44 [0,20; 0,98]	0,0440
C215	128	117 (91,4)	11 (8,6)	112	90 (80,4)	22 (19,6)	0,38 [0,18; 0,83]	0,0156
Weiblich								
C204	21	16 (76,2)	5 (23,8)	16	13 (81,3)	3 (18,8)	1,35 [0,27; 6,76]	0,7116
C209	49	40 (81,6)	9 (18,4)	36	29 (80,6)	7 (19,4)	0,93 [0,31; 2,79]	0,9001
C215	59	53 (89,8)	6 (10,2)	55	50 (90,9)	5 (9,1)	1,13 [0,32; 3,94]	0,8455

* Odds Ratios sind für die Anzahl der *Non-Responder* berechnet

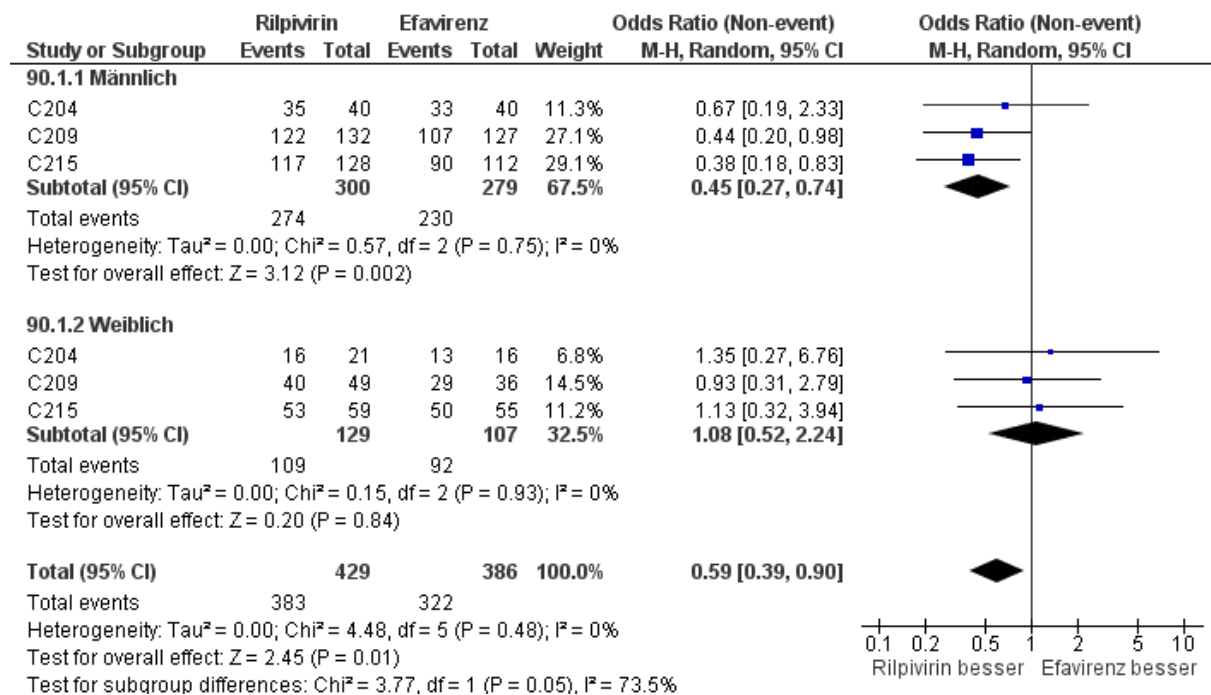


Abbildung 57: Meta-Analyse für „Virologisches Ansprechen“ zu Woche 48 (Odds Ratio, REM), stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT; Rilpivirin versus Efavirenz (Zielpopulation)

4.3.1.3.2.1.5 Virologisches Ansprechen stratifiziert nach Backbone-Therapie (Zielpopulation)

Tabelle 4-54: „Virologisches Ansprechen“ zu Woche 48, stratifiziert nach Backbone-Therapie, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Subgruppe	Rilpivirin			Efavirenz			Odds Ratio* [95%-KI]	p-Wert
	Studie	N	ja (%)	nein (%)	N	ja (%)		
Truvada								
C204	10	7 (70,0)	3 (30,0)	15	13 (86,7)	2 (13,3)	2,79 [0,37; 20,82]	0.3181
C209	181	162 (89,5)	19 (10,5)	163	136 (83,4)	27 (16,6)	0,59 [0,31; 1,11]	0.1013
C215	107	96 (89,7)	11 (10,3)	93	81 (87,1)	12 (12,9)	0,77 [0,32; 1,85]	0.5627
Combivir								
C204	51	44 (86,3)	7 (13,7)	41	33 (80,5)	8 (19,5)	0,66 [0,22; 1,99]	0.4571
C209	-	-	-	-	-	-	-	-
C215	58	56 (96,6)	2 (3,4)	56	43 (76,8)	13 (23,2)	0,12 [0,03; 0,55]	0.0066
Kivexa/Epzicom								
C204	-	-	-	-	-	-	-	-
C209	-	-	-	-	-	-	-	-

Subgruppe	Rilpivirin			Efavirenz			Odds Ratio* [95%-KI]	p-Wert
	Studie	N	ja (%)	nein (%)	N	ja (%)		
C215	22	18 (81,8)	4 (18,2)	18	16 (88,9)	2 (11,1)	1,78 [0,29; 11,04]	0.5369

* Odds Ratios sind für die Anzahl der Non-Responder berechnet

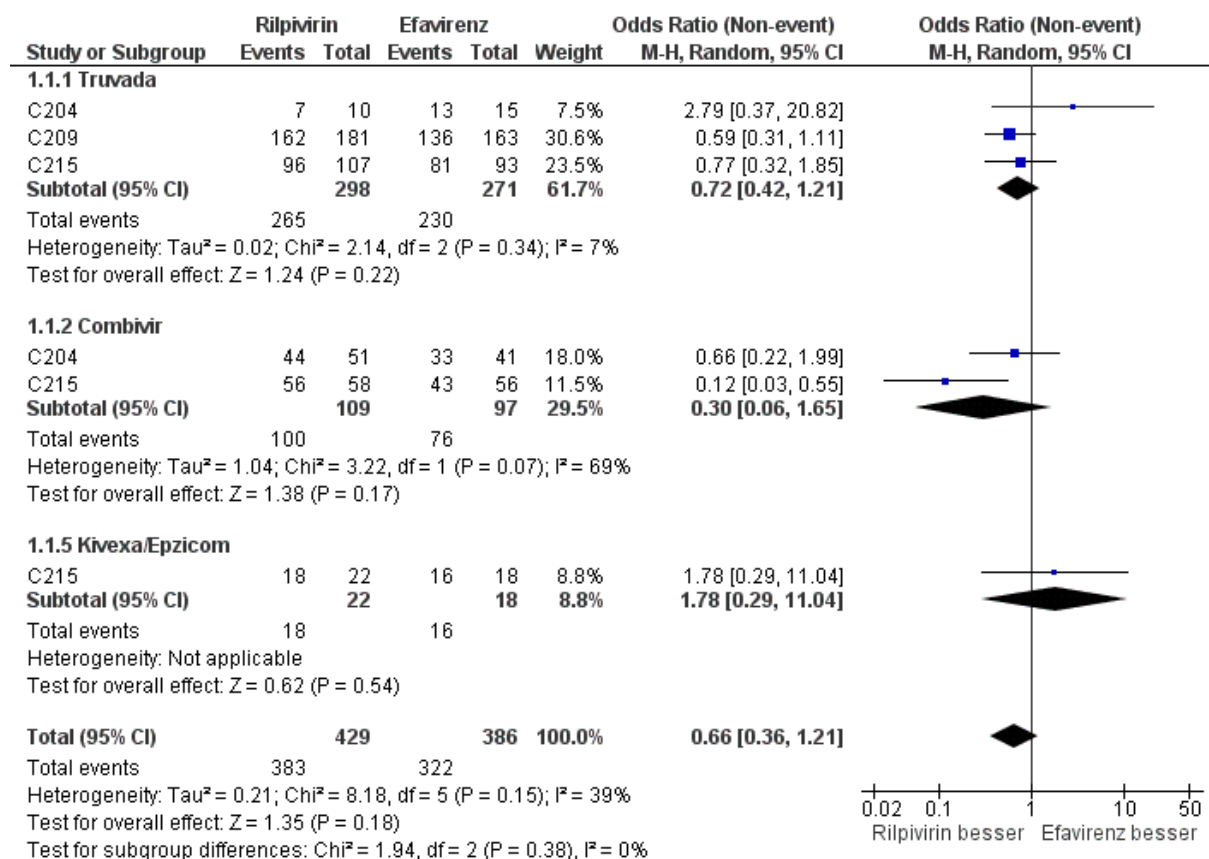


Abbildung 58: Meta-Analyse für „Virologisches Ansprechen“ zu Woche 48 (Odds Ratio, REM), stratifiziert nach Backbone-Therapie, aus RCT; Rilpivirin versus Efavirenz (Zielpopulation)

4.3.1.3.2.2 Virologisches Versagen (Wirksamkeit)

4.3.1.3.2.2.1 Virologisches Versagen (Wirksamkeit) stratifiziert nach Alter (Zielpopulation)

In Tabelle 4-55 ist die Subgruppenanalyse für „Virologisches Versagen (Wirksamkeit)“, stratifiziert nach Alter, dargestellt. Hier wird nur die Alterskategorisierung „<55 Jahre/ ≥55 Jahre“ betrachtet und dargestellt, da durch die Kategorisierung „<65 Jahre/ ≥65 Jahre“ nur sehr wenige Patienten in der älteren Subgruppe sind. Da diese Subgruppendaten aus einer *post hoc* Analyse gewonnen wurden, können hier nun auch Ergebnisse für Studie C204 dargestellt werden.

Tabelle 4-55: „Virologisches Versagen (Wirksamkeit)“ zu Woche 48, stratifiziert nach Alter (<55 Jahre/ ≥55 Jahre), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Subgruppe Studie	Rilpivirin			Efavirenz			Odds Ratio [95%-KI]	p-Wert
	N	ja (%)	nein (%)	N	ja (%)	nein (%)		
<55 Jahre								
C204	59	3 (5,1)	56 (94,9)	54	3 (5,6)	51 (94,4)	0,91 [0,18; 4,72]	0,9113
C209	171	9 (5,3)	162 (94,7)	157	5 (3,2)	152 (96,8)	1,69 [0,55; 5,15]	0,3571
C215	172	5 (2,9)	167 (97,1)	157	6 (3,8)	151 (96,2)	0,75 [0,23; 2,52]	0,6458
≥55 Jahre								
C204	2	0 (0,0)	2 (100,0)	2	0 (0,0)	2 (100,0)	n.b.	n.b.
C209	10	0 (0,0)	10 (100,0)	6	0 (0,0)	6 (100,0)	n.b.	n.b.
C215	2	0 (0,0)	2 (100,0)	1	0 (0,0)	1 (100,0)	n.b.	n.b.
Fehlende Werte								
C215	13	0 (0,0)	13 (100,0)	9	0 (0,0)	9 (100,0)	-	-

n.b. = nicht berechenbar

In Studie C215 gibt es 22 fehlende Werte der Altersgruppenzugehörigkeit. Diese Werte wurden in der Tabelle separat dargestellt. Da in einer der beiden Subgruppen insgesamt 0 Ereignisse in beiden Behandlungsarmen eintraten, wird hier auf eine Meta-Analyse nach Subgruppen getrennt verzichtet.

4.3.1.3.2.2 Virologisches Versagen (Wirksamkeit) stratifiziert nach Geschlecht (Zielpopulation)

In Tabelle 4-56 sind die Ergebnisse des Endpunkts „Virologisches Versagen (Wirksamkeit)“, stratifiziert nach Geschlecht, dargestellt.

Tabelle 4-56: „Virologisches Versagen (Wirksamkeit)“ zu Woche 48, stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Subgruppe Studie	Rilpivirin			Efavirenz			Odds Ratio [95%-KI]	p-Wert
	N	ja (%)	nein (%)	N	ja (%)	nein (%)		
Männlich								
C204	40	2 (5,0)	38 (95,0)	40	2 (5,0)	38 (95,0)	1,00 [0,13; 7,47]	1,0000
C209	132	3 (2,3)	129 (97,7)	127	5 (3,9)	122 (96,1)	0,57 [0,13; 2,43]	0,4446
C215	128	4 (3,1)	124 (96,9)	112	5 (4,5)	107 (95,5)	0,69 [0,18; 2,64]	0,5878
Weiblich								
C204	21	1 (4,8)	20 (95,2)	16	1 (6,3)	15 (93,7)	0,75 [0,04; 12,99]	0,8433
C209	49	6 (12,2)	43 (87,8)	36	0 (0,0)	36 (100,0)	10,91 [0,59; 200,21]	0,1075
C215	59	1 (1,7)	58 (98,3)	55	1 (1,8)	54 (98,2)	0,93 [0,06; 15,26]	0,9601

Die Meta-Analyse des Endpunkts „Virologisches Versagen (Wirksamkeit)“, stratifiziert nach Geschlecht, ist in Abbildung 59 dargestellt.

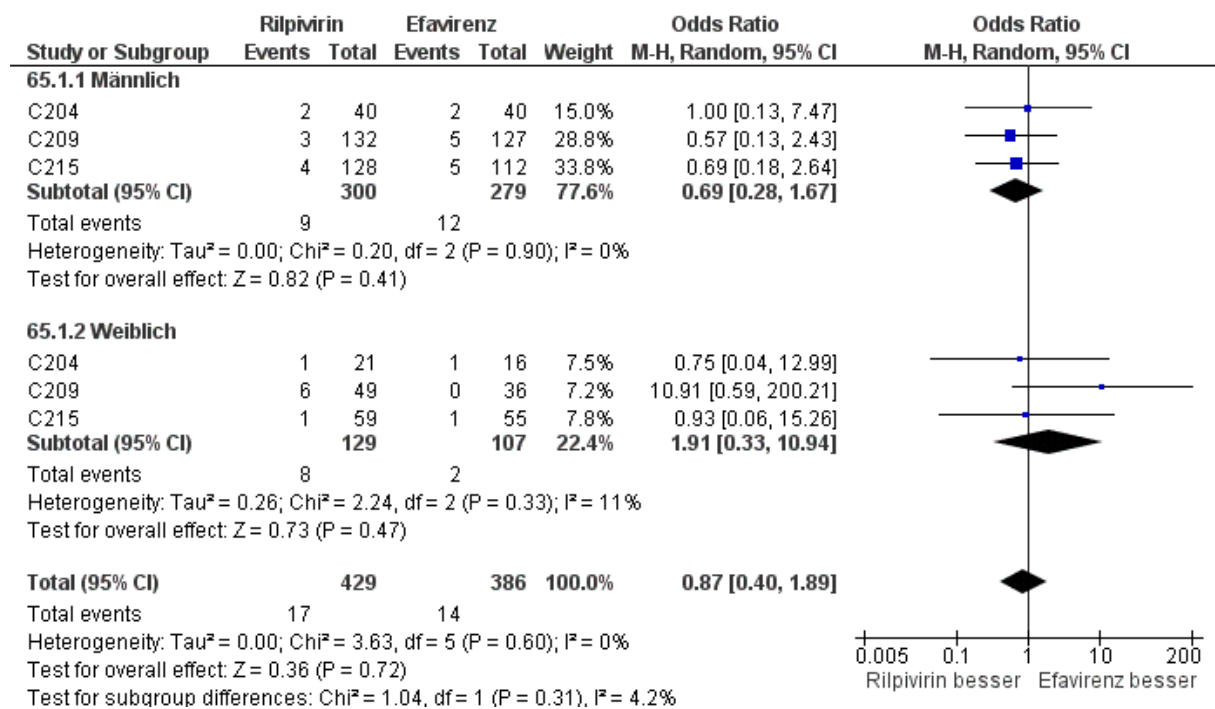


Abbildung 59: Meta-Analyse für „Virologisches Versagen (Wirksamkeit)“ zu Woche 48 (Odds Ratio, REM), stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT; Rilpivirin versus Efavirenz (Zielpopulation)

4.3.1.3.2.2.3 Virologisches Versagen (Wirksamkeit) stratifiziert nach Backbone-Therapie (Zielpopulation)

Tabelle 4-57: „Virologisches Versagen (Wirksamkeit)“ zu Woche 48, stratifiziert nach Backbone-Therapie, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Subgruppe	Rilpivirin			Efavirenz			Odds Ratio [95%-KI]	p-Wert
	Studie	N	ja (%)	nein (%)	N	ja (%)		
Truvada								
C204	10	0 (0,0)	10 (100,0)	15	1 (6,7)	14 (93,3)	0,46 [0,02; 12,45]	0,6447
C209	181	9 (5,0)	172 (95,0)	163	5 (3,1)	158 (96,9)	1,65 [0,54; 5,04]	0,3764
C215	107	3 (2,8)	104 (97,2)	93	1 (1,1)	92 (98,9)	2,65 [0,27; 25,96]	0,4016
Combivir								
C204	51	3 (5,9)	48 (94,1)	41	2 (4,9)	39 (95,1)	1,22 [0,19; 7,66]	0,8330
C209	-	-	-	-	-	-	-	-
C215	58	1 (1,7)	57 (98,3)	56	4 (7,1)	52 (92,9)	0,23 [0,02; 2,11]	0,1926
Kivexa/Epzicom								
C204	-	-	-	-	-	-	-	-

Subgruppe	Rilpivirin			Efavirenz			Odds Ratio [95%-KI]	p-Wert
	Studie	N	ja (%)	nein (%)	N	ja (%)		
C209	-	-	-	-	-	-	-	-
C215	22	1 (4,5)	21 (95,5)	18	1 (5,6)	17 (94,4)	0,81 [0,05; 13,92]	0,8842

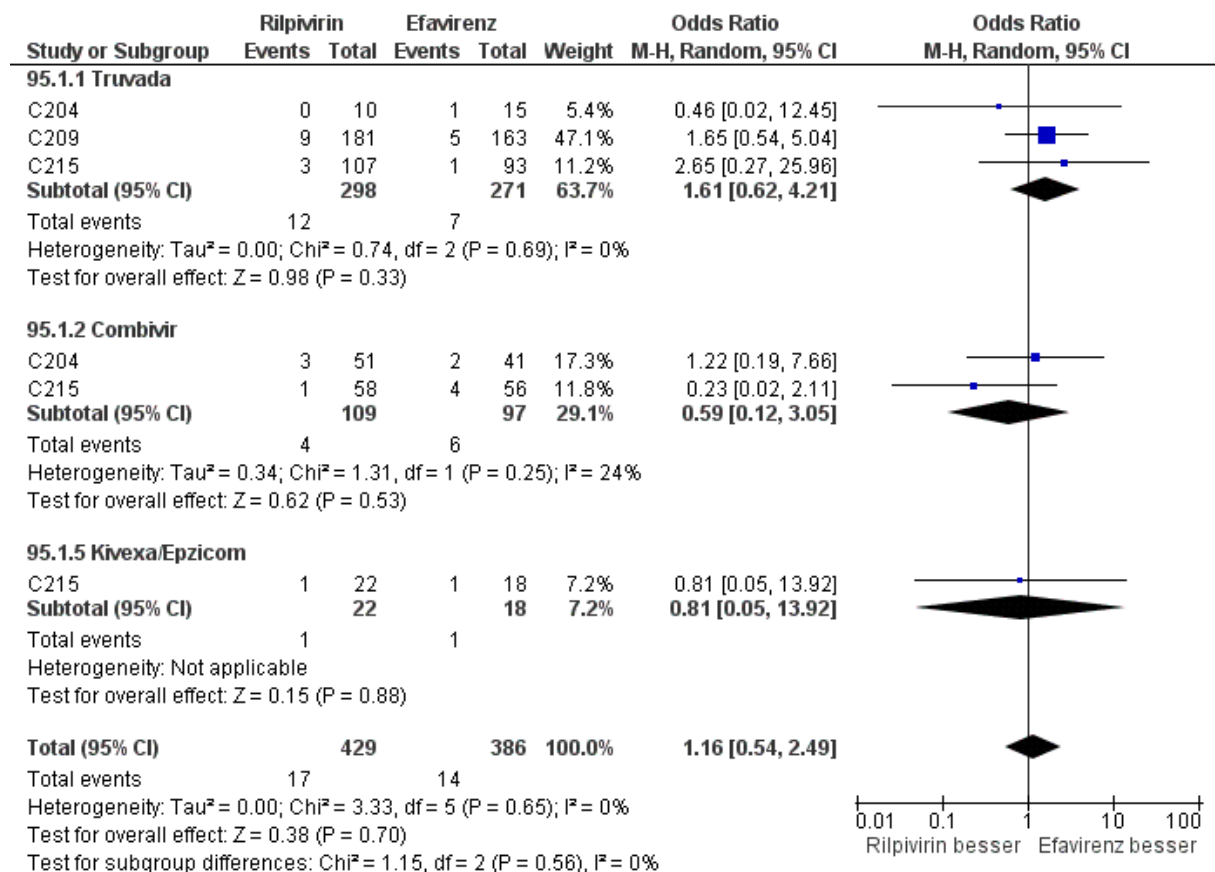


Abbildung 60: Meta-Analyse für „Virologisches Versagen (Wirksamkeit)“ zu Woche 48 (Odds Ratio, REM), stratifiziert nach Backbone-Therapie, aus RCT; Rilpivirin versus Efavirenz (Zielpopulation)

4.3.1.3.2.3 Virologisches Versagen (Resistenzen)

4.3.1.3.2.3.1 Virologisches Versagen (Resistenzen) stratifiziert nach Alter (Zielpopulation)

In Tabelle 4-58 sind die Ergebnisse für „Virologisches Versagen (Resistenzen)“, stratifiziert nach Alter, dargestellt.

Tabelle 4-58: „Virologisches Versagen (Resistenzen)“ zu Woche 48, stratifiziert nach Alter (<55 Jahre/ ≥55 Jahre), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Subgruppe	Rilpivirin			Efavirenz			Odds Ratio [95%-KI]	p-Wert
	Studie	N	ja (%)	nein (%)	N	ja (%)		
<55 Jahre								
C209	171	13 (7,6)	158 (92,4)	157	7 (4,5)	150 (95,5)	1,76 [0,68; 4,54]	0,2398
C215	172	6 (3,5)	166 (96,5)	157	9 (5,7)	148 (94,3)	0,59 [0,21; 1,71]	0,3345
≥55 Jahre								
C209	10	0 (0,0)	10 (100,0)	6	0 (0,0)	6 (100,0)	n.b.	n.b.
C215	2	0 (0,0)	2 (100,0)	1	0 (0,0)	1 (100,0)	n.b.	n.b.
Fehlende Werte								
C215	13	0 (0,0)	13 (100,0)	9	0 (0,0)	9 (100,0)	-	-

n.b. = nicht berechenbar

Tabelle 4-59: „Virologisches Versagen (Resistenzen)“ zu Woche 48, stratifiziert nach Alter (<55 Jahre/ ≥55 Jahre), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation), Studie C204

Subgruppe	Rilpivirin			Efavirenz			Odds Ratio [95%-KI]	p-Wert
	Studie	N	ja (%)	nein (%)	N	ja (%)		
<55 Jahre								
C204	59	3 (5,1)	56 (94,9)	54	4 (7,4)	50 (92,6)	0,67 [0,14; 3,14]	0,6109
≥55 Jahre								
C204	2	0 (0,0)	2 (100,0)	2	0 (0,0)	2 (100,0)	n.b.	n.b.

n.b. = nicht berechenbar

Da in einer der beiden Subgruppen insgesamt 0 Ereignisse in beiden Behandlungsarmen eintraten, wird hier auf eine Meta-Analyse nach Subgruppen getrennt verzichtet.

4.3.1.3.2.3.2 Virologisches Versagen (Resistenzen) stratifiziert nach Geschlecht (Zielpopulation)

Tabelle 4-60 fasst die Ergebnisse des Endpunkts „Virologisches Versagen (Resistenzen)“, stratifiziert nach Geschlecht, zusammen.

Tabelle 4-60: „Virologisches Versagen (Resistenzen)“ zu Woche 48, stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Subgruppe	Rilpivirin			Efavirenz			Odds Ratio [95%-KI]	p-Wert
	Studie	N	ja (%)	nein (%)	N	ja (%)		
Männlich								
C209	132	6 (4,5)	126 (95,5)	127	7 (5,5)	120 (94,5)	0,82 [0,27; 2,50]	0,7222
C215	128	5 (3,9)	123 (96,1)	112	7 (6,3)	105 (93,7)	0,61 [0,19; 1,98]	0,4100

Weiblich								
C209	49	7 (14,3)	42 (85,7)	36	0 (0,0)	36 (100,0)	12,88 [0,71; 233,35]	0,0837
C215	59	1 (1,7)	58 (98,3)	55	2 (3,6)	53 (96,4)	0,46 [0,04; 5,19]	0,5274

Tabelle 4-61: „Virologisches Versagen (Resistenzen)“ zu Woche 48, stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation), Studie C204

Subgruppe	Rilpivirin			Efavirenz			Odds Ratio [95%-KI]	p-Wert
	Studie	N	ja (%)	nein (%)	N	ja (%)		
Männlich								
C204	40	2 (5,0)	38 (95,0)	40	3 (7,5)	37 (92,5)	0,65 [0,10; 4,11]	0,6463
Weiblich								
C204	21	1 (4,8)	20 (95,2)	16	1 (6,3)	15 (93,7)	0,75 [0,04; 12,99]	0,8433

Abbildung 61 zeigt die Meta-Analyse für „Virologisches Versagen (Resistenzen)“, stratifiziert nach Geschlecht.

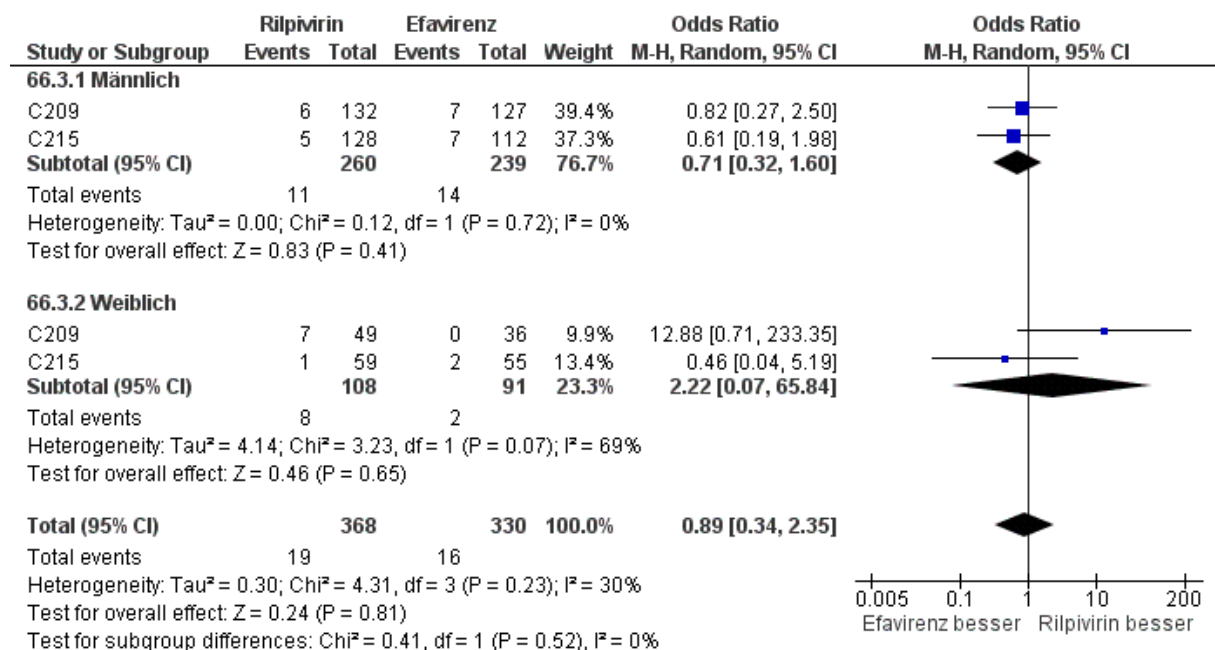


Abbildung 61: Meta-Analyse für „Virologisches Versagen (Resistenzen)“ zu Woche 48 (Odds Ratio, REM), stratifiziert nach Alter, aus RCT; Rilpivirin versus Efavirenz (Zielpopulation)

4.3.1.3.2.3.3 Virologisches Versagen (Resistenzen) stratifiziert nach *Backbone*-Therapie (Zielpopulation)

Tabelle 4-62: „Virologisches Versagen (Resistenzen)“ zu Woche 48, stratifiziert nach *Backbone*-Therapie, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Subgruppe Studie	Rilpivirin			Efavirenz			Odds Ratio [95%-KI]	p-Wert
	N	ja (%)	nein (%)	N	ja (%)	nein (%)		
Truvada								
C209	181	13 (7,2)	168 (92,8)	163	7 (4,3)	156 (95,7)	1,72 [0,67; 4,43]	0,2581
C215	107	4 (3,7)	103 (96,3)	93	2 (2,2)	91 (97,8)	1,77 [0,32; 9,87]	0,5167
Combivir								
C209	-	-	-	-	-	-	-	-
C215	58	1 (1,7)	57 (98,3)	56	5 (8,9)	51 (91,1)	0,18 [0,02; 1,58]	0,1219
Kivexa/Epzicom								
C209	-	-	-	-	-	-	-	-
C215	22	1 (4,5)	21 (95,5)	18	2 (11,1)	16 (88,9)	0,38 [0,03; 4,58]	0,4469

Tabelle 4-63: „Virologisches Versagen (Resistenzen)“ zu Woche 48, stratifiziert nach *Backbone*-Therapie, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation), Studie C204

Subgruppe Studie	Rilpivirin			Efavirenz			Odds Ratio [95%-KI]	p-Wert
	N	ja (%)	nein (%)	N	ja (%)	nein (%)		
Truvada								
C204	10	0 (0,0)	10 (100,0)	15	1 (6,7)	14 (93,3)	0,46 [0,02; 12,45]	0,6447
Combivir								
C204	51	3 (5,9)	48 (94,1)	41	3 (7,3)	38 (92,7)	0,79 [0,15; 4,15]	0,7822
Kivexa/Epzicom								
C204	-	-	-	-	-	-	-	-

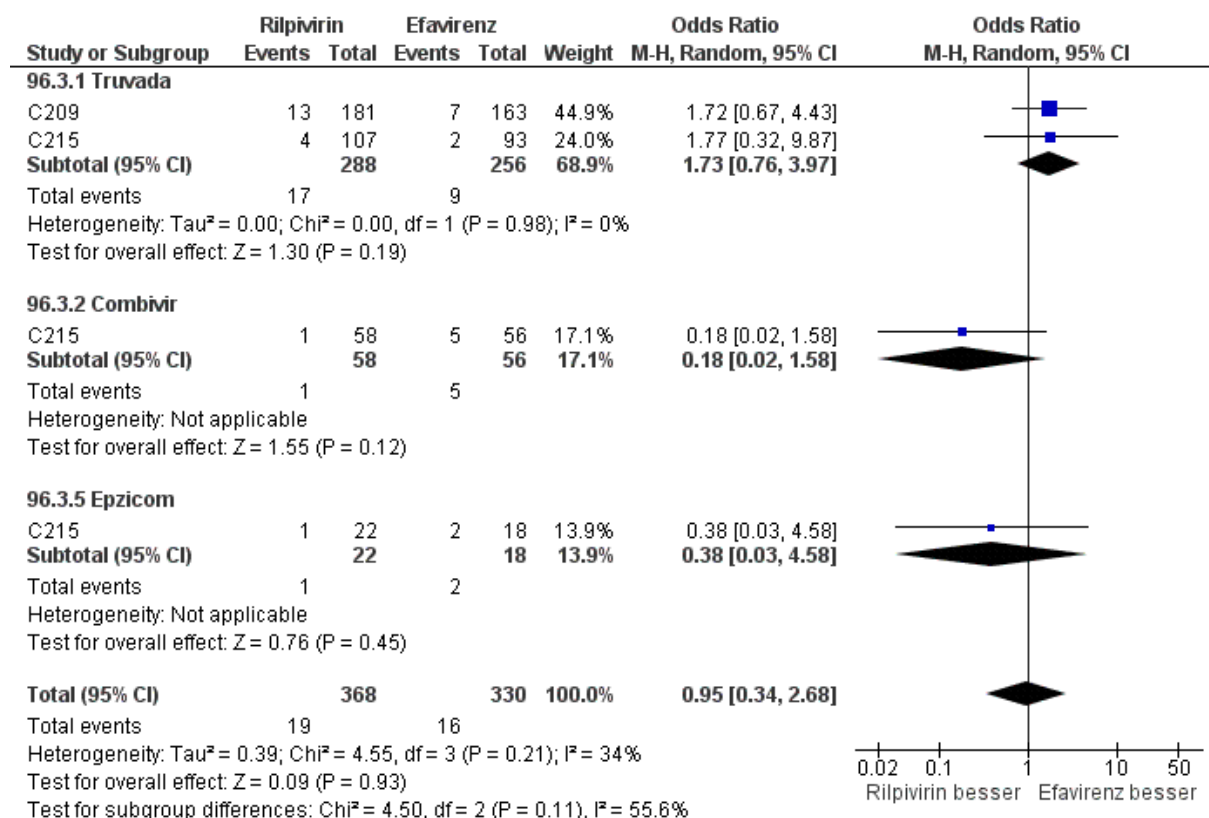


Abbildung 62: Meta-Analyse für „Virologisches Versagen (Resistenzen)“ zu Woche 48 (*Odds Ratio*, REM), stratifiziert nach *Backbone*-Therapie, aus RCT; Rilpivirin versus Efavirenz (Zielpopulation)

4.3.1.3.2.3.4 Patienten mit RT-Mutationen stratifiziert nach Alter (Zielpopulation)

Tabelle 4-64 fasst die Ergebnisse des Endpunkts „Patienten mit RT-Mutationen“, stratifiziert nach Alter, zusammen.

Tabelle 4-64: „Patienten mit RT-Mutationen“ zu Woche 48, stratifiziert nach Alter (<55 Jahre/ ≥55 Jahre), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Subgruppe	Rilpivirin			Efavirenz			Odds Ratio [95%-KI]	p-Wert
	Studie	N	ja (%)	nein (%)	N	ja (%)		
<55 Jahre								
C209	11	6 (54,5)	5 (45,5)	5	2 (40,0)	3 (60,0)	1,80 [0,21; 15,41]	0,5916
C215	4	2 (50,0)	2 (50,0)	6	4 (66,7)	2 (33,3)	0,50 [0,04; 6,68]	0,6003
≥55 Jahre								
C209	0	0 (0,0)	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0 (0,0)	n.b.	n.b.
C215	0	0 (0,0)	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0 (0,0)	n.b.	n.b.
Fehlende Werte								

C215	0	0 (0,0)	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
------	---	---------	---------	---	---------	---------	---	---

n.b. = nicht berechenbar

Tabelle 4-65: „Patienten mit RT-Mutationen“ zu Woche 48, stratifiziert nach Alter (<55 Jahre/ ≥55 Jahre), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation), Studie C204

Subgruppe Studie	Rilpivirin			Efavirenz			Odds Ratio [95%-KI]	p-Wert
	N	ja (%)	nein (%)	N	ja (%)	nein (%)		
<55 Jahre								
C204	2	1 (50,0)	1 (50,0)	1	1 (100,0)	0 (0,0)	0,33 [0,01; 16,80]	0,5828
≥55 Jahre								
C204	0	0 (0,0)	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0 (0,0)	n.b.	n.b.

n.b. = nicht berechenbar

Da in einer der beiden Subgruppen insgesamt 0 Ereignisse in beiden Behandlungsarmen eintraten, wird hier auf eine Meta-Analyse nach Subgruppen getrennt verzichtet.

4.3.1.3.2.3.5 Patienten mit RT-Mutationen stratifiziert nach Geschlecht (Zielpopulation)

Tabelle 4-66 fasst die Ergebnisse des Endpunkts „Patienten mit RT-Mutationen“, stratifiziert nach Geschlecht, zusammen.

Tabelle 4-66: „Patienten mit RT-Mutationen“ zu Woche 48, stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Subgruppe Studie	Rilpivirin			Efavirenz			Odds Ratio [95%-KI]	p-Wert
	N	ja (%)	nein (%)	N	ja (%)	nein (%)		
Männlich								
C209	5	4 (80,0)	1 (20,0)	5	2 (40,0)	3 (60,0)	6,00 [0,35; 101,57]	0,2145
C215	3	1 (33,3)	2 (66,7)	5	3 (60,0)	2 (40,0)	0,33 [0,02; 6,65]	0,4720
Weiblich								
C209	6	2 (33,3)	4 (66,7)	0	0 (0,0)	0 (0,0)	n.b.	n.b.
C215	1	1 (100,0)	0 (0,0)	1	1 (100,0)	0 (0,0)	n.b.	n.b.

n.b. = nicht berechenbar

Tabelle 4-67: „Patienten mit RT-Mutationen“ zu Woche 48, stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation), Studie C204

Subgruppe Studie	Rilpivirin			Efavirenz			Odds Ratio [95%-KI]	p-Wert
	N	ja (%)	nein (%)	N	ja (%)	nein (%)		
Männlich								
C204	1	1 (100,0)	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0 (0,0)	n.b.	n.b.

Weiblich								
C204	1	0 (0,0)	1 (100,0)	1	1 (100,0)	0 (0,0)	0,11 [0,00; 10,27]	0.3414

n.b. = nicht berechenbar

Abbildung 63 zeigt die Meta-Analyse von „Patienten mit RT-Mutationen“, stratifiziert nach Geschlecht.

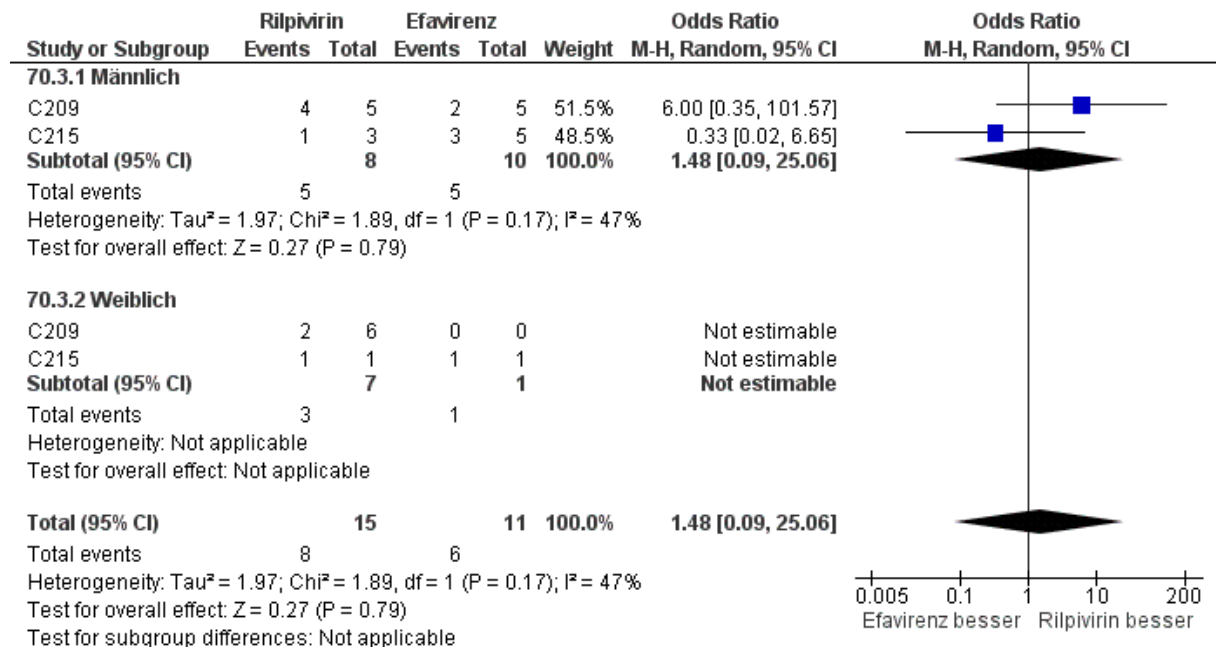


Abbildung 63: Meta-Analyse für „Patienten mit RT-Mutationen“ zu Woche 48 (Odds Ratio, REM), stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT; Rilpivirin versus Efavirenz (Zielpopulation)

4.3.1.3.2.3.6 Patienten mit RT-Mutationen stratifiziert nach Backbone-Therapie (Zielpopulation)

Tabelle 4-68: „Patienten mit RT-Mutationen“ zu Woche 48, stratifiziert nach Backbone-Therapie, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Subgruppe	Rilpivirin			Efavirenz			Odds Ratio [95%-KI]	p-Wert
	Studie	N	ja (%)	nein (%)	N	ja (%)		
Truvada								
C209	11	6 (54,5)	5 (45,5)	5	2 (40,0)	3 (60,0)	1,80 [0,21; 15,41]	0,5916
C215	2	0 (0,0)	2 (100,0)	1	0 (0,0)	1 (100,0)	n.b.	n.b.
Combivir								
C209	-	-	-	-	-	-	-	-
C215	1	1 (100,0)	0 (0,0)	5	4 (80,0)	1 (20,0)	1,00 [0,02; 40,28]	1.0000

Subgruppe	Rilpivirin			Efavirenz			Odds Ratio [95%-KI]	p-Wert
	Studie	N	ja (%)	nein (%)	N	ja (%)		
Kivexa/Epzicom								
C209	-	-	-	-	-	-	-	-
C215	1	1 (100,0)	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0 (0,0)	n.b.	n.b.

n.b. = nicht berechenbar

Tabelle 4-69: „Patienten mit RT-Mutationen“ zu Woche 48, stratifiziert nach *Backbone*-Therapie, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation), Studie C204

Subgruppe	Rilpivirin			Efavirenz			Odds Ratio [95%-KI]	p-Wert
	Studie	N	ja (%)	nein (%)	N	ja (%)		
Truvada								
C204	0	0 (0,0)	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0 (0,0)	n.b.	n.b.
Combivir								
C204	2	1 (50,0)	1 (50,0)	1	1 (100,0)	0 (0,0)	0,33 [0,01; 16,80]	0,5828
Kivexa/Epzicom								
C204	-	-	-	-	-	-	-	-

n.b. = nicht berechenbar

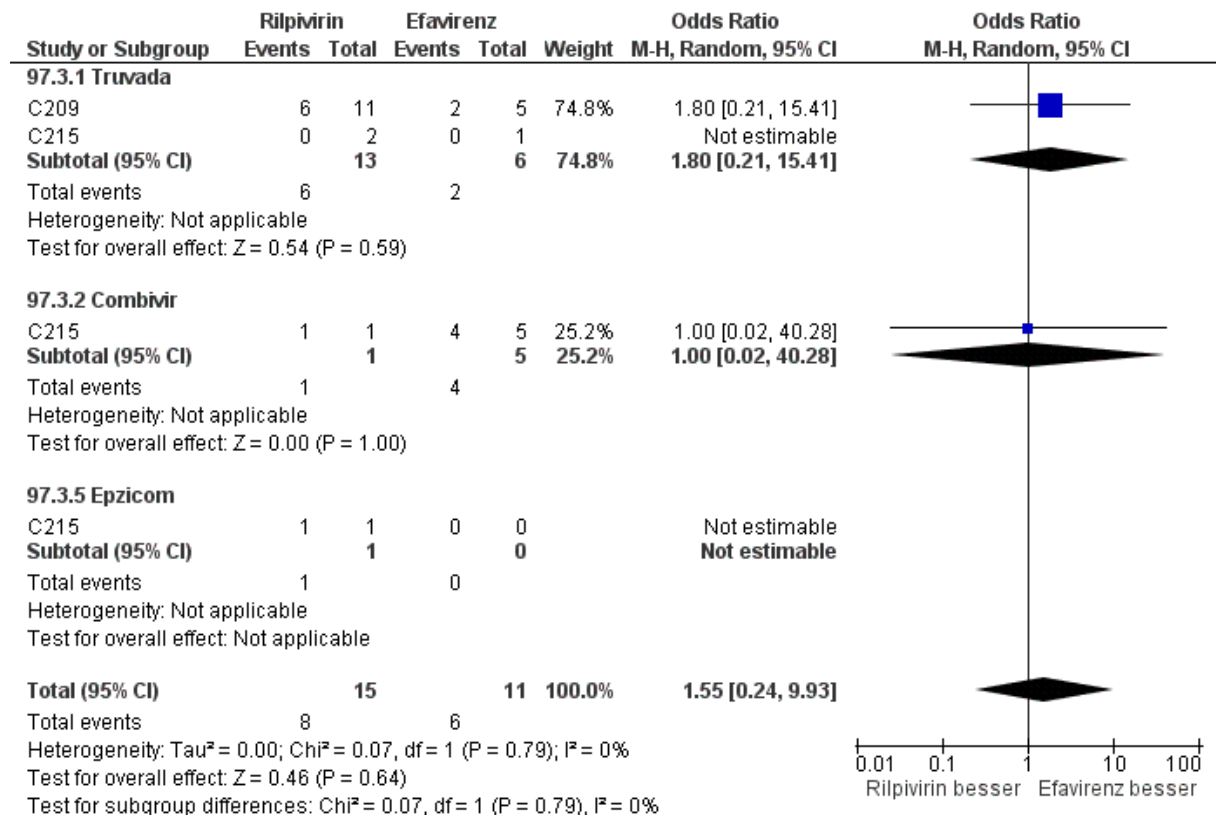


Abbildung 64: Meta-Analyse für „Patienten mit RT-Mutationen“ zu Woche 48 (Odds Ratio, REM), stratifiziert nach Backbone-Therapie, aus RCT; Rilpivirin versus Efavirenz (Zielpopulation)

4.3.1.3.2.3.7 NNRTI RAMs (erweitert) stratifiziert nach Alter (Zielpopulation)

Tabelle 4-70 fasst die Ergebnisse des Endpunkts „NNRTI RAMs (erweitert)“, stratifiziert nach Alter, zusammen.

Tabelle 4-70: „NNRTI RAMs (erweitert)“ zu Woche 48, stratifiziert nach Alter (<55 Jahre/ ≥55 Jahre), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Subgruppe	Rilpivirin			Efavirenz			Odds Ratio [95%-KI]	p-Wert
	N	ja (%)	nein (%)	N	ja (%)	nein (%)		
<55 Jahre								
C209	11	4 (36,4)	7 (63,6)	5	2 (40,0)	3 (60,0)	0,86 [0,10; 7,51]	0,8893
C215	4	2 (50,0)	2 (50,0)	6	3 (50,0)	3 (50,0)	1,00 [0,08; 12,56]	1,0000
≥55 Jahre								
C209	0	0 (0,0)	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0 (0,0)	n.b.	n.b.
C215	0	0 (0,0)	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0 (0,0)	n.b.	n.b.
Fehlende Werte								
C215	0	0 (0,0)	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-

n.b. = nicht berechenbar

Tabelle 4-71: „NNRTI RAMs (erweitert)“ zu Woche 48, stratifiziert nach Alter (<55 Jahre/ ≥55 Jahre), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation), Studie C204

Subgruppe Studie	Rilpivirin			Efavirenz			Odds Ratio [95%-KI]	p-Wert
	N	ja (%)	nein (%)	N	ja (%)	nein (%)		
<55 Jahre								
C204	2	1 (50,0)	1 (50,0)	1	1 (100,0)	0 (0,0)	0,33 [0,01; 16,80]	0,5828
≥55 Jahre								
C204	0	0 (0,0)	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0 (0,0)	n.b.	n.b.

n.b. = nicht berechenbar

Da in einer der beiden Subgruppen insgesamt 0 Ereignisse in beiden Behandlungsarmen eintraten, wird hier auf eine Meta-Analyse nach Subgruppen getrennt verzichtet.

4.3.1.3.2.3.8 NNRTI RAMs (erweitert) stratifiziert nach Geschlecht (Zielpopulation)

Tabelle 4-72 fasst die Ergebnisse des Endpunkts „NNRTI RAMs (erweitert)“, stratifiziert nach Geschlecht, zusammen.

Tabelle 4-72: „NNRTI RAMs (erweitert)“ zu Woche 48, stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Subgruppe Studie	Rilpivirin			Efavirenz			Odds Ratio [95%-KI]	p-Wert
	N	ja (%)	nein (%)	N	ja (%)	nein (%)		
Männlich								
C209	5	2 (40,0)	3 (60,0)	5	2 (40,0)	3 (60,0)	1,00 [0,08; 12,56]	1,0000
C215	3	1 (33,3)	2 (66,7)	5	2 (40,0)	3 (60,0)	0,75 [0,04; 14,97]	0,8506
Weiblich								
C209	6	2 (33,3)	4 (66,7)	0	0 (0,0)	0 (0,0)	n.b.	n.b.
C215	1	1 (100,0)	0 (0,0)	1	1 (100,0)	0 (0,0)	n.b.	n.b.

n.b. = nicht berechenbar

Tabelle 4-73: „NNRTI RAMs (erweitert)“ zu Woche 48, stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation), Studie C204

Subgruppe Studie	Rilpivirin			Efavirenz			Odds Ratio [95%-KI]	p-Wert
	N	ja (%)	nein (%)	N	ja (%)	nein (%)		
Männlich								
C204	1	1 (100,0)	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0 (0,0)	n.b.	n.b.
Weiblich								
C204	1	0 (0,0)	1 (100,0)	1	1 (100,0)	0 (0,0)	0,11 [0,00; 10,27]	0,3414

n.b. = nicht berechenbar

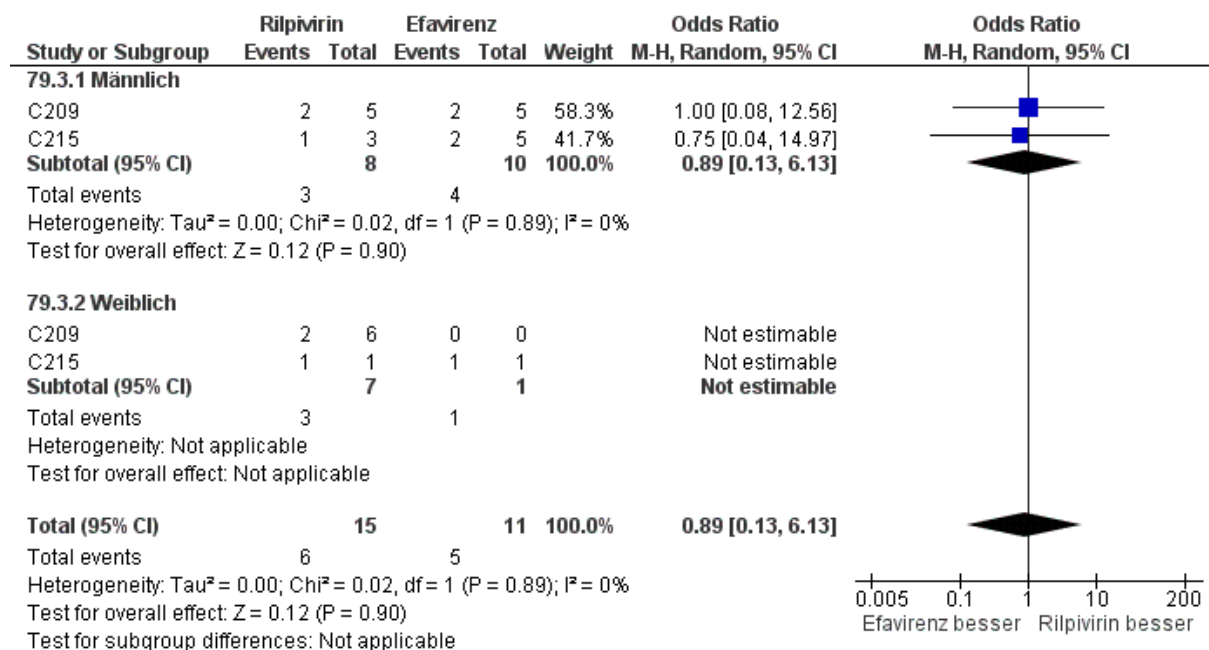


Abbildung 65: Meta-Analyse für „Patienten mit RT-Mutationen“ zu Woche 48 (Odds Ratio, REM), stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT; Rilpivirin versus Efavirenz (Zielpopulation)

4.3.1.3.2.3.9 NNRTI RAMs (erweitert) stratifiziert nach Backbone-Therapie (Zielpopulation)

Tabelle 4-74: „NNRTI RAMs (erweitert)“ zu Woche 48, stratifiziert nach Backbone-Therapie, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Subgruppe	Rilpivirin			Efavirenz			Odds Ratio [95%-KI]	p-Wert
	Studie	N	ja (%)	nein (%)	N	ja (%)		
Truvada								
C209	11	4 (36,4)	7 (63,6)	5	2 (40,0)	3 (60,0)	0,86 [0,10; 7,51]	0,8893
C215	2	0 (0,0)	2 (100,0)	1	0 (0,0)	1 (100,0)	n.b.	n.b.
Combivir								
C209	-	-	-	-	-	-	-	-
C215	1	1 (100,0)	0 (0,0)	5	3 (60,0)	2 (40,0)	2,14 [0,06; 77,54]	0,6772
Kivexa/Epzicom								
C209	-	-	-	-	-	-	-	-
C215	1	1 (100,0)	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0 (0,0)	n.b.	n.b.

n.b. = nicht berechenbar

Tabelle 4-75: „NNRTI RAMs (erweitert)“ zu Woche 48, stratifiziert nach *Backbone*-Therapie, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation), Studie C204

Subgruppe	Rilpivirin			Efavirenz			Odds Ratio [95%-KI]	p-Wert
	Studie	N	ja (%)	nein (%)	N	ja (%)		
Truvada								
C204	0	0 (0,0)	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0 (0,0)	n.b.	n.b.
Combivir								
C204	2	1 (50,0)	1 (50,0)	1	1 (100,0)	0 (0,0)	0,33 [0,01; 16,80]	0,5828
Kivexa/Epzicom								
C204	-	-	-	-	-	-	-	-

n.b. = nicht berechenbar

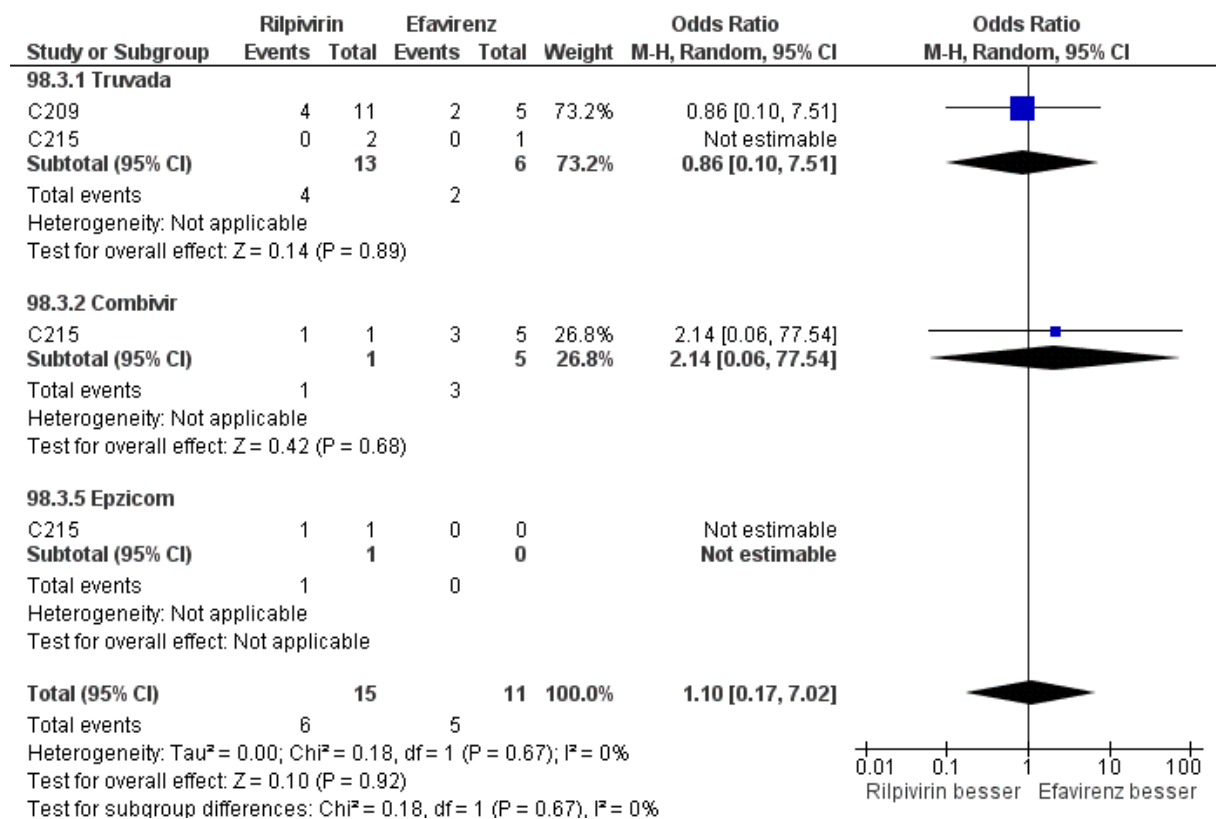


Abbildung 66: Meta-Analyse für „NNRTI RAMs (erweitert)“ zu Woche 48 (Odds Ratio, REM), stratifiziert nach *Backbone*-Therapie, aus RCT; Rilpivirin versus Efavirenz (Zielpopulation)

4.3.1.3.2.3.10 N(t)RTI RAMs (IAS-USA) stratifiziert nach Alter (Zielpopulation)

Tabelle 4-76 fasst die Ergebnisse des Endpunkts „N(t)RTI RAMs (IAS-USA)“, stratifiziert nach Alter, zusammen.

Tabelle 4-76: „N(t)RTI RAMs (IAS-USA)“ zu Woche 48, stratifiziert nach Alter (<55 Jahre/ ≥55 Jahre), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Subgruppe	Rilpivirin			Efavirenz			Odds Ratio [95%-KI]	p-Wert
	Studie	N	ja (%)	nein (%)	N	ja (%)		
<55 Jahre								
C209	11	5 (45,5)	6 (54,5)	5	0 (0,0)	5 (100,0)	9,31 [0,42; 208,64]	0,1597
C215	4	2 (50,0)	2 (50,0)	6	2 (33,3)	4 (66,7)	2,00 [0,15; 26,73]	0,6003
≥55 Jahre								
C209	0	0 (0,0)	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0 (0,0)	n.b.	n.b.
C215	0	0 (0,0)	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0 (0,0)	n.b.	n.b.
Fehlende Werte								
C215	0	0 (0,0)	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-

n.b. = nicht berechenbar

Tabelle 4-77: „N(t)RTI RAMs (IAS-USA)“ zu Woche 48, stratifiziert nach Alter (<55 Jahre/ ≥55 Jahre), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation), Studie C204

Subgruppe	Rilpivirin			Efavirenz			Odds Ratio [95%-KI]	p-Wert
	Studie	N	ja (%)	nein (%)	N	ja (%)		
<55 Jahre								
C204	2	1 (50,0)	1 (50,0)	1	0 (0,0)	1 (100,0)	3,00 [0,06; 151,19]	0,5828
≥55 Jahre								
C204	0	0 (0,0)	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0 (0,0)	n.b.	n.b.

n.b. = nicht berechenbar

Da in einer der beiden Subgruppen insgesamt 0 Ereignisse in beiden Behandlungsarmen eintraten, wird hier auf eine Meta-Analyse nach Subgruppen getrennt verzichtet.

4.3.1.3.2.3.11 N(t)RTI RAMs (IAS-USA) stratifiziert nach Geschlecht (Zielpopulation)

Tabelle 4-78 fasst die Ergebnisse des Endpunkts „N(t)RTI RAMs (IAS-USA)“, stratifiziert nach Geschlecht, zusammen.

Tabelle 4-78: „N(t)RTI RAMs (IAS-USA)“ zu Woche 48, stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Subgruppe	Rilpivirin			Efavirenz			Odds Ratio [95%-KI]	p-Wert
	Studie	N	ja (%)	nein (%)	N	ja (%)		
Männlich								

Subgruppe	Rilpivirin			Efavirenz			Odds Ratio [95%-KI]	p-Wert
	Studie	N	ja (%)	nein (%)	N	ja (%)		
C209	5	4 (80,0)	1 (20,0)	5	0 (0,0)	5 (100,0)	33,00 [1,06; 1023,56]	0,0460
C215	3	1 (33,3)	2 (66,7)	5	2 (40,0)	3 (60,0)	0,75 [0,04; 14,97]	0,8506
Weiblich								
C209	6	1 (16,7)	5 (83,3)	0	0 (0,0)	0 (0,0)	n.b.	n.b.
C215	1	1 (100,0)	0 (0,0)	1	0 (0,0)	1 (100,0)	9,00 [0,10; 831,78]	0,3414

n.b. = nicht berechenbar

Tabelle 4-79: „N(t)RTI RAMs (IAS-USA)“ zu Woche 48, stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation), Studie C204

Subgruppe	Rilpivirin			Efavirenz			Odds Ratio [95%-KI]	p-Wert
	Studie	N	ja (%)	nein (%)	N	ja (%)		
Männlich								
C204	1	1 (100,0)	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0 (0,0)	n.b.	n.b.
Weiblich								
C204	1	0 (0,0)	1 (100,0)	1	0 (0,0)	1 (100,0)	n.b.	n.b.

n.b. = nicht berechenbar

Abbildung 67 zeigt die Meta-Analyse von „N(t)RTI RAMs (IAS-USA)“, stratifiziert nach Geschlecht.

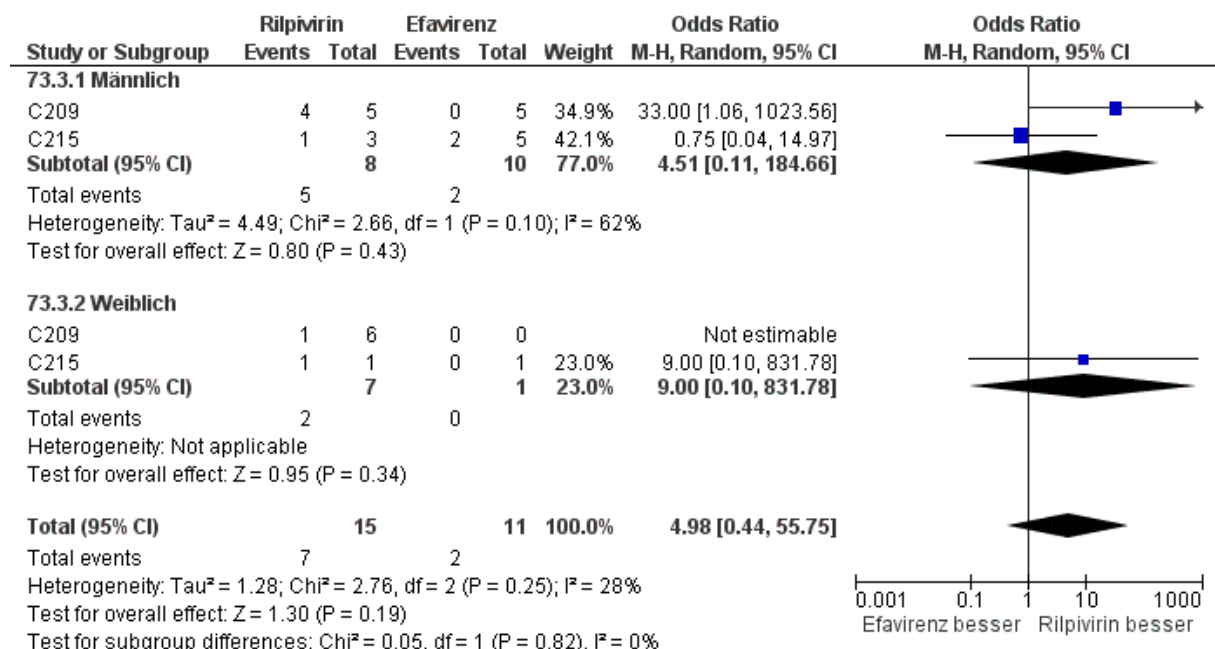


Abbildung 67: Meta-Analyse für „N(t)RTI RAMs (IAS-USA)“ zu Woche 48 (Odds Ratio, REM), stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT; Rilpivirin versus Efavirenz (Zielpopulation)

4.3.1.3.2.3.12 N(t)RTI RAMs (IAS-USA) stratifiziert nach *Backbone*-Therapie (Zielpopulation)

Tabelle 4-80: „N(t)RTI RAMs (IAS-USA)“ zu Woche 48, stratifiziert nach *Backbone*-Therapie, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Subgruppe	Rilpivirin			Efavirenz			Odds Ratio [95%-KI]	p-Wert
	Studie	N	ja (%)	nein (%)	N	ja (%)		
Truvada								
C209	11	5 (45,5)	6 (54,5)	5	0 (0,0)	5 (100,0)	9,31 [0,42; 208,64]	0,1597
C215	2	0 (0,0)	2 (100,0)	1	0 (0,0)	1 (100,0)	n.b.	n.b.
Combivir								
C209	-	-	-	-	-	-	-	-
C215	1	1 (100,0)	0 (0,0)	5	2 (40,0)	3 (60,0)	4,20 [0,12; 151,97]	0,4332
Kivexa/Epzicom								
C209	-	-	-	-	-	-	-	-
C215	1	1 (100,0)	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0 (0,0)	n.b.	n.b.

n.b. = nicht berechenbar

Tabelle 4-81: „N(t)RTI RAMs (IAS-USA)“ zu Woche 48, stratifiziert nach *Backbone*-Therapie, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation), Studie C204

Subgruppe	Rilpivirin			Efavirenz			Odds Ratio [95%-KI]	p-Wert
	Studie	N	ja (%)	nein (%)	N	ja (%)		
Truvada								
C204	0	0 (0,0)	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0 (0,0)	n.b.	n.b.
Combivir								
C204	2	1 (50,0)	1 (50,0)	1	0 (0,0)	1 (100,0)	3,00 [0,06; 151,91]	0,5828
Kivexa/Epzicom								
C204	-	-	-	-	-	-	-	-

n.b. = nicht berechenbar

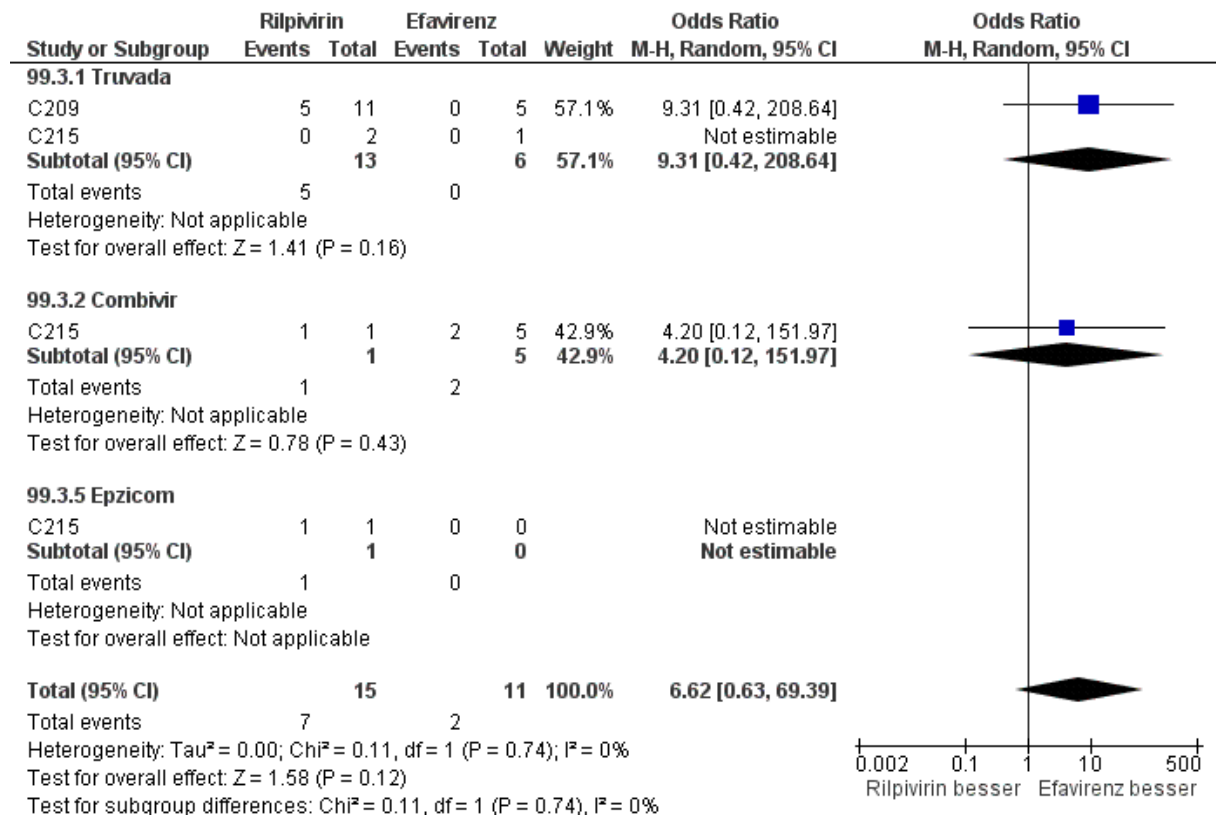


Abbildung 68: Meta-Analyse für „N(t)RTI RAMs (IAS-USA)“ zu Woche 48 (Odds Ratio, REM), stratifiziert nach Backbone-Therapie, aus RCT; Rilpivirin versus Efavirenz (Zielpopulation)

4.3.1.3.2.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)**4.3.1.3.2.4.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2) stratifiziert nach Alter (Zielpopulation)**

Tabelle 4-82: „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)“ zu Woche 48, stratifiziert nach Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Subgruppe	Rilpivirin						Efavirenz						Mittelwertdifferenz der Änderung ^c [95%-KI]
	Studie	N ^a / Baseline / SD			N ^b / Mittlere Änderung / SD			N ^a / Baseline / SD			N ^b / Mittlere Änderung / SD		
<55 Jahre													
PCS													
C209	151	53,9	7,86	123	1,1	7,29	143	53,6	6,82	110	1,2	7,25	0,1 [-1,77; 1,97]
C215	165	52,5	7,30	137	1,1	7,28	146	52,8	7,28	107	-0,8	8,47	-1,9 [-3,92; 0,12]
MCS													
C209	151	47,2	11,65	123	2,6	10,56	144	46,0	11,46	111	2,2	11,21	-0,4 [-3,2; 2,4]
C215	165	45,8	11,33	137	3,8	9,64	147	46,7	12,19	108	1,3	10,27	-2,5 [-5,02; 0,02]
≥55 Jahre													
PCS													
C209	7	49,8	8,84	5	4,2	6,19	6	52,1	6,56	4	0,2	4,38	-4,0 [-10,9; 2,9]
C215	2	52,1	5,06	2	0,9	4,01	1	53,4		1	3,2		n.b.
MCS													
C209	7	51,0	10,92	5	-3,5	13,86	6	49,7	7,75	4	2,6	2,76	6,1 [-6,35; 18,55]
C215	2	61,5	2,11	2	-4,0	1,06	1	46,8		1	7,1		n.b.

n.b. = nicht berechenbar

SD = Standardabweichung

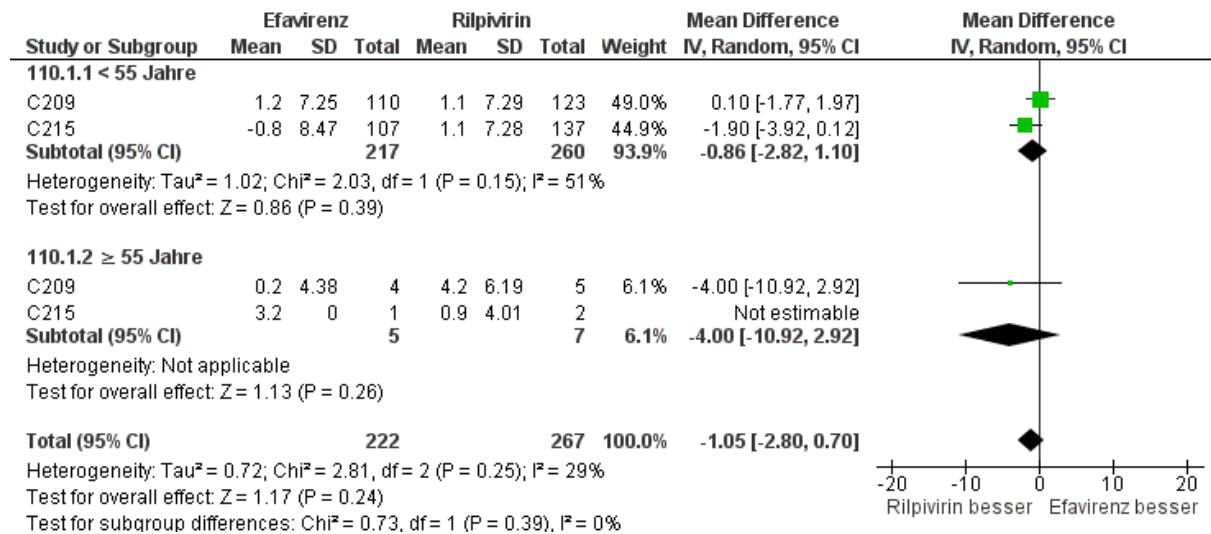


Abbildung 69: Meta-Analyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)“ (PCS) zu Woche 48 (Mittelwertdifferenz, REM), stratifiziert nach Alter, aus RCT; Ralpivirin versus Efavirenz (Zielpopulation)

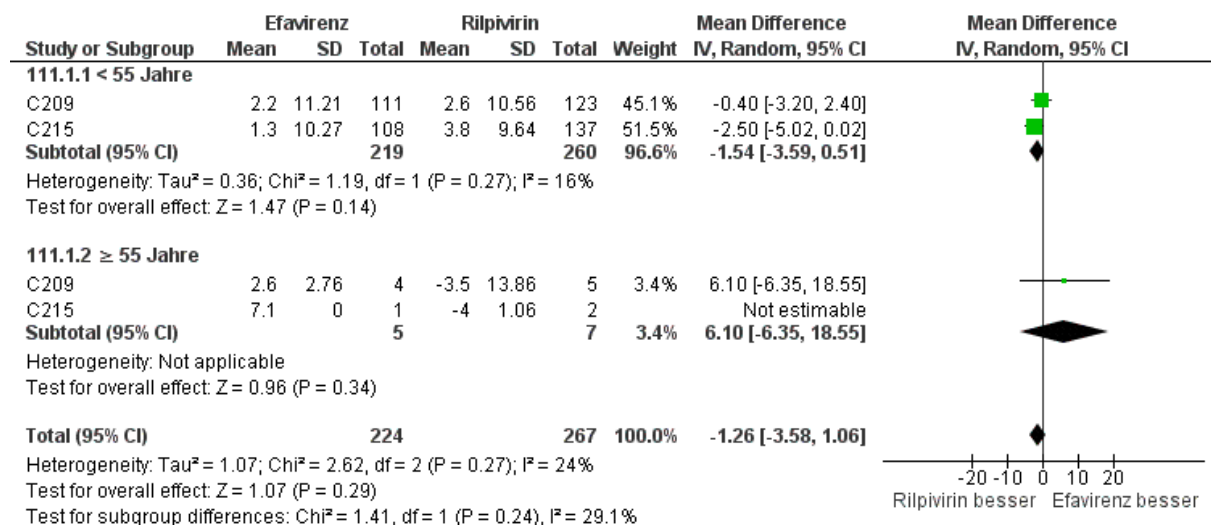


Abbildung 70: Meta-Analyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)“ (MCS) zu Woche 48 (Mittelwertdifferenz, REM), stratifiziert nach Alter, aus RCT; Ralpivirin versus Efavirenz (Zielpopulation)

4.3.1.3.2.4.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2) stratifiziert nach Geschlecht (Zielpopulation)

Tabelle 4-83: „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)“ zu Woche 48, stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Subgruppe	Rilpivirin						Efavirenz						Mittelwertdifferenz z der Änderung ^c [95%-KI]
	Studie	N ^a / Baseline / SD			N ^b / Mittlere Änderung / SD			N ^a / Baseline / SD			N ^b / Mittlere Änderung / SD		
Frauen													
PCS													
C209	44	53,1	9,69	35	0,9	8,30	34	49,5	8,00	27	2,8	7,36	-1,90 [-5,81; 2,01]
C215	58	51,4	7,08	48	2,2	7,79	52	51,2	7,32	41	-1,8	9,14	4,00 [0,44; 7,5]
MCS													
C209	44	43,9	12,82	35	3,8	12,07	35	42,6	12,76	27	4,6	11,83	0,8 [-5,19; 6,79]
C215	58	44,9	11,97	48	5,9	10,66	53	42,9	12,56	42	1,3	11,87	-4,6 [-9,29; 0,09]
Männer													
PCS													
C209	114	53,9	7,16	93	1,4	6,87	115	54,8	5,93	87	0,6	7,05	0,80 [-1,24; 2,84]
C215	121	53,3	7,35	102	0,5	6,55	101	53,8	6,97	72	-0,2	7,88	0,70 [-1,52; 2,92]
MCS													
C209	114	48,7	10,87	93	1,8	10,17	115	47,1	10,72	88	1,5	10,73	-0,3 [-3,35; 2,75]
C215	121	46,7	10,94	102	2,3	8,59	101	48,7	11,47	72	1,2	9,66	-1,1 [-3,89; 1,69]

SD = Standardabweichung

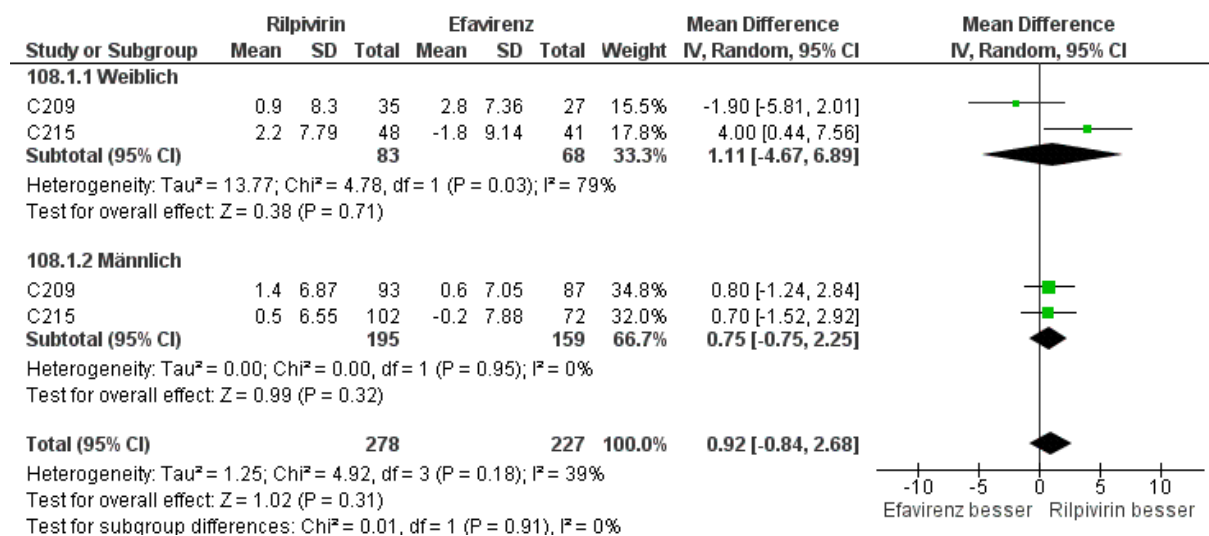


Abbildung 71: Meta-Analyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)“ (PCS) zu Woche 48 (Mittelwertdifferenz, REM), stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT; Rilpivirin versus Efavirenz (Zielpopulation)

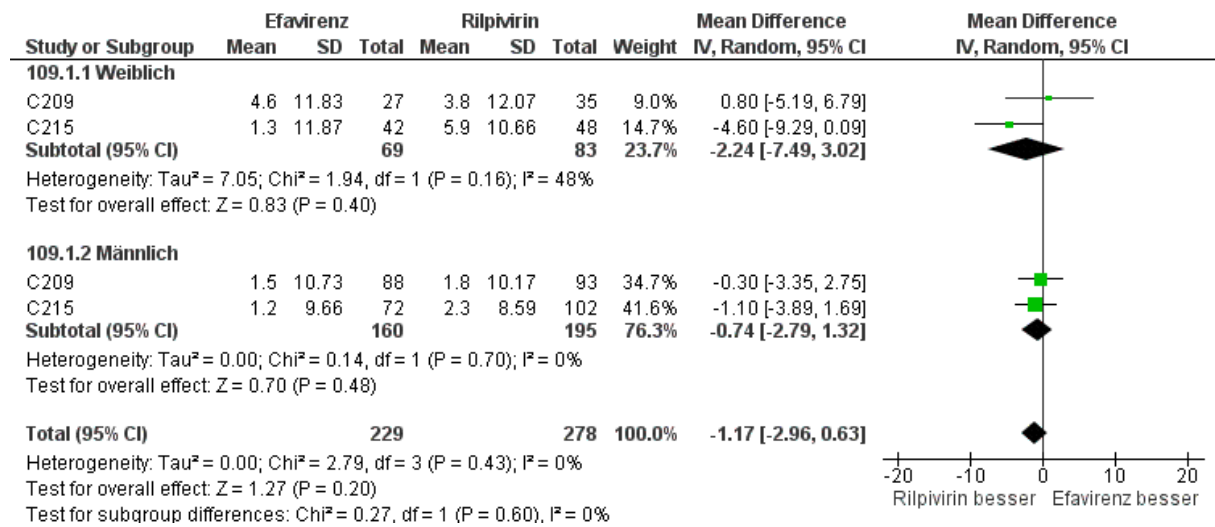


Abbildung 72: Meta-Analyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)“ (MCS) zu Woche 48 (Mittelwertdifferenz, REM), stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT; Ralpivirin versus Efavirenz (Zielpopulation)

4.3.1.3.2.4.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2) stratifiziert nach *Backbone*-Therapie (Zielpopulation)

Tabelle 4-84: „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)“ zu Woche 48, stratifiziert nach *Backbone*-Therapie, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Subgruppe		Rilpivirin						Efavirenz						Mittelwertdifferenz der Änderung ^c [95%-KI]
Studie	N ^a / Baseline / SD	N ^b / Mittlere Änderung / SD			N ^a / Baseline / SD			N ^b / Mittlere Änderung / SD						
Truvada														
PCS														
C209	158	53,7	7,92	128	1,3	7,25	149	53,6	6,79	114	1,1	7,16	-0,2 [-2,02; 1,62]	
C215	101	53,1	6,69	81	1,4	5,56	85	53,2	6,55	66	-0,4	7,76	-1,8 [-4,03; 0,43]	
MCS														
C209	158	47,4	11,61	128	2,4	10,71	150	46,1	11,34	115	2,2	11,02	-0,2 [-2,94; 2,54]	
C215	101	46,7	9,91	81	2,9	8,76	86	47,3	12,10	67	1,8	8,78	-1,1 [-3,94; 1,74]	
Combivir														
PCS														
C215	57	51,9	8,31	52	1,4	7,92	54	52,2	8,42	37	-0,8	9,43	-2,2 [-5,92; 1,52]	
MCS														
C215	57	45,0	12,99	52	4,3	10,57	54	45,3	13,19	37	0,1	13,40	-4,2 [-9,39; 0,99]	
Kivexa/Epzicom														
PCS														
C215	21	52,9	7,36	17	-1,7	9,59	14	54,3	5,55	10	-2,8	8,51	-1,1 [-8,07; 5,87]	
MCS														
C215	21	46,4	12,78	17	3,7	9,09	14	48,4	7,46	10	1,6	9,34	-2,1 [-9,32; 5,12]	

SD = Standardabweichung

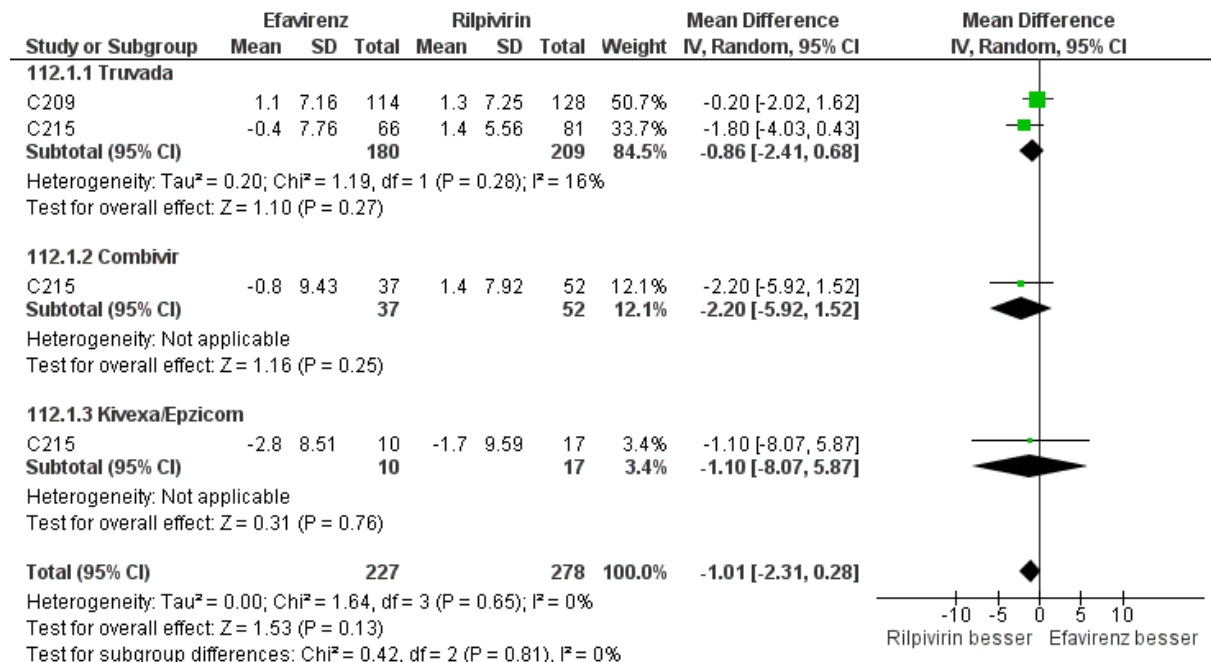


Abbildung 73: Meta-Analyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)“ (PCS) zu Woche 48 (Mittelwertdifferenz, REM), stratifiziert nach *Backbone*-Therapie, aus RCT; Ralpivirin versus Efavirenz (Zielpopulation)

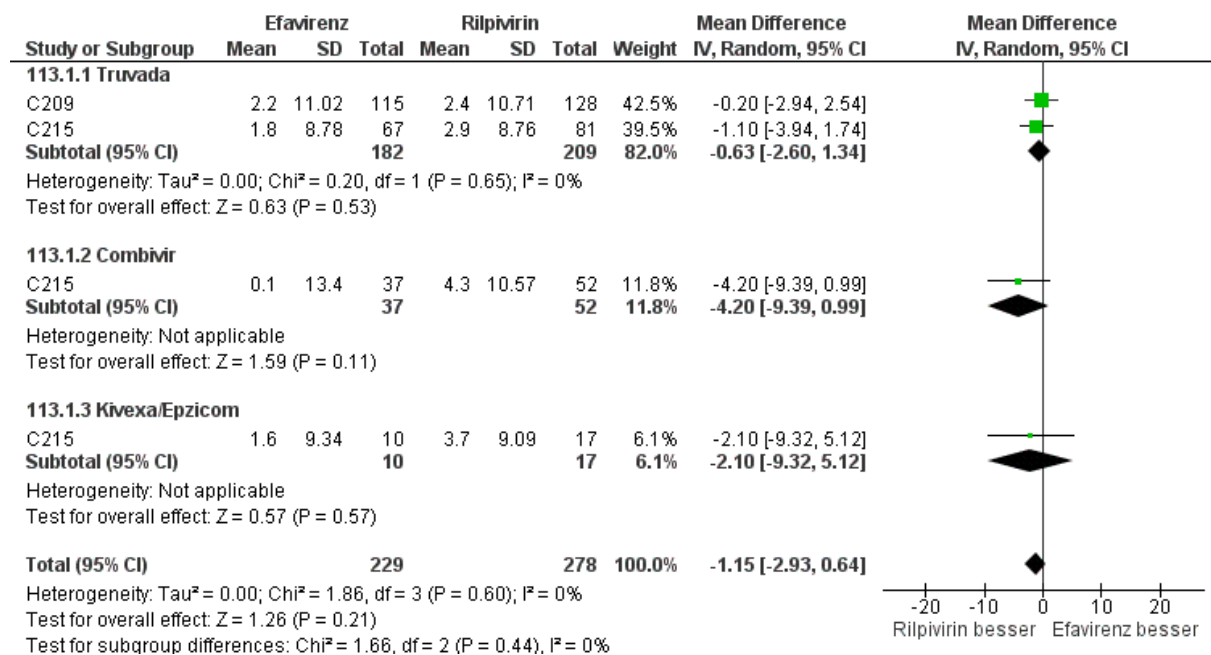


Abbildung 74: Meta-Analyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)“ (MCS) zu Woche 48 (Mittelwertdifferenz, REM), stratifiziert nach *Backbone*-Therapie, aus RCT; Ralpivirin versus Efavirenz (Zielpopulation)

4.3.1.3.2.5 Unerwünschte Ereignisse

4.3.1.3.2.5.1 Gesamtrate unerwünschter Ereignisse stratifiziert nach Alter (Zielpopulation)

Tabelle 4-85: „Gesamtrate unerwünschter Ereignisse“ zu Woche 48, stratifiziert nach Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Subgruppe Studie	Rilpivirin			Efavirenz			Odds Ratio [95%-KI]	p-Wert
	N	ja (%)	nein (%)	N	ja (%)	nein (%)		
<55 Jahre								
C204	59	53 (89,8)	6 (10,2)	54	48 (88,9)	6 (11,1)	1,10 [0,33; 3,66]	0,8711
C209	171	151 (88,3)	20 (11,7)	157	139 (88,5)	18 (11,5)	0,98 [0,50; 1,92]	0,9480
C215	172	154 (89,5)	18 (10,5)	157	137 (87,3)	20 (12,7)	1,25 [0,63; 2,46]	0,5199
≥55 Jahre								
C204	2	2 (100,0)	0 (0,0)	2	2 (100,0)	0 (0,0)	n.b.	n.b.
C209	10	9 (90,0)	1 (10,0)	6	5 (83,3)	1 (16,7)	1,80 [0,09; 35,42]	0,6990
C215	2	2 (100,0)	0 (0,0)	1	1 (100,0)	0 (0,0)	n.b.	n.b.
Fehlende Werte								
C215	13	13 (100,0)	0 (0,0)	9	9 (100,0)	0 (0,0)	-	-

n.b. = nicht berechenbar

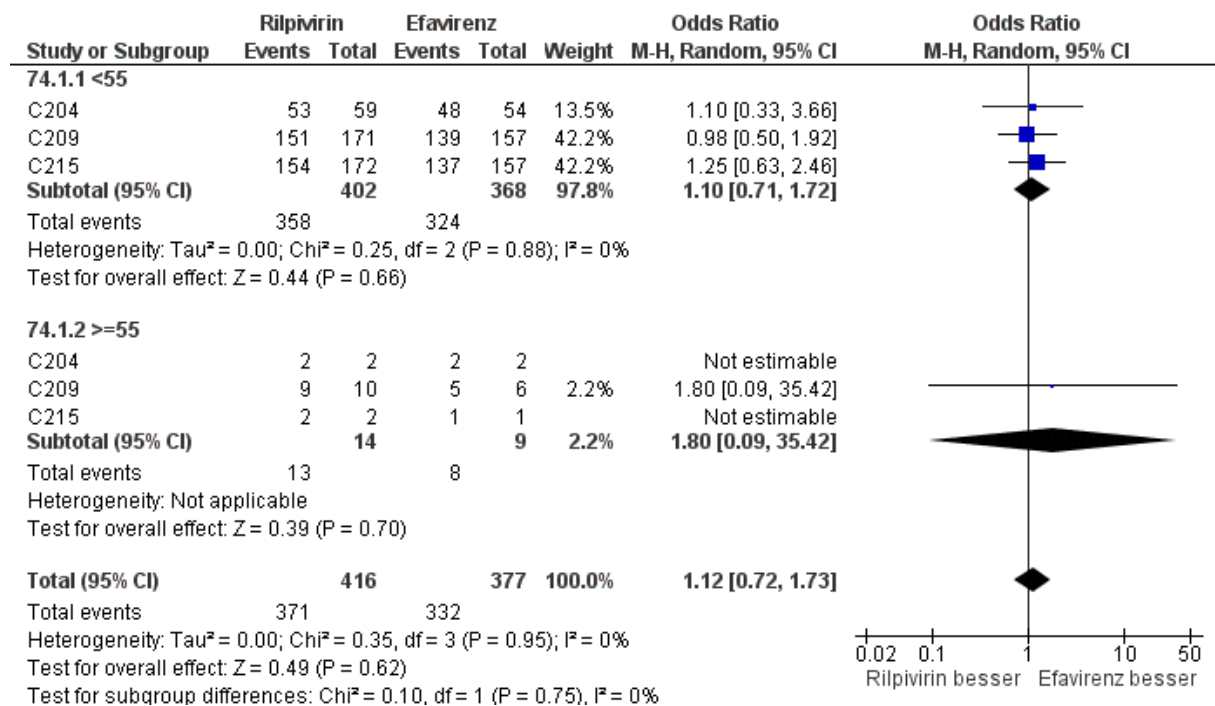


Abbildung 75: Meta-Analyse für „Gesamtrate unerwünschter Ereignisse“ zu Woche 48 (Odds Ratio, REM), stratifiziert nach Alter, aus RCT; Rilpivirin versus Efavirenz (Zielpopulation)

4.3.1.3.2.5.2 Gesamtrate unerwünschter Ereignisse stratifiziert nach Geschlecht (Zielpopulation)

Tabelle 4-86: „Gesamtrate unerwünschter Ereignisse“ zu Woche 48, stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Subgruppe	Rilpivirin			Efavirenz			Odds Ratio [95%-KI]	p-Wert
	Studie	N	ja (%)	nein (%)	N	ja (%)		
Männlich								
C204	40	38 (95,0)	2 (5,0)	40	36 (90,0)	4 (10,0)	2,11 [0,36; 12,24]	0.4047
C209	132	118 (89,4)	14 (10,6)	127	114 (89,8)	13 (10,2)	0,96 [0,43; 2,13]	0.9224
C215	128	114 (89,1)	14 (10,9)	112	98 (87,5)	14 (12,5)	1,16 [0,53; 2,56]	0.7070
Weiblich								
C204	21	17 (81,0)	4 (19,0)	16	14 (87,5)	2 (12,5)	0,61 [0,10; 3,82]	0.5948
C209	49	42 (85,7)	7 (14,3)	36	30 (83,3)	6 (16,7)	1,20 [0,37; 3,93]	0.7633
C215	59	55 (93,2)	4 (6,8)	55	49 (89,1)	6 (10,9)	1,68 [0,45; 6,32]	0.4400

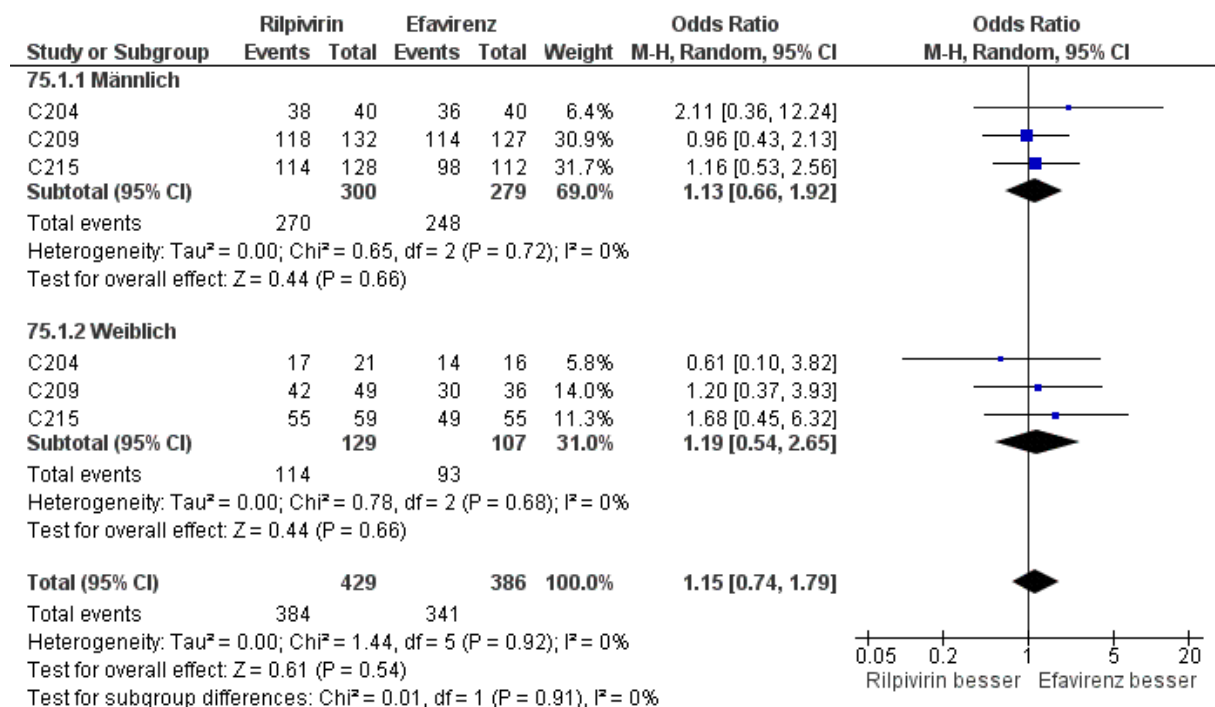


Abbildung 76: Meta-Analyse für „Gesamtrate unerwünschter Ereignisse“ zu Woche 48 (*Odds Ratio*, REM), stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT; Rilpivirin versus Efavirenz (Zielpopulation)

4.3.1.3.2.5.3 Gesamtrate unerwünschter Ereignisse stratifiziert nach *Backbone*-Therapie (Zielpopulation)

Tabelle 4-87: „Gesamtrate unerwünschter Ereignisse“ zu Woche 48, stratifiziert nach *Backbone*-Therapie, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Subgruppe Studie	Rilpivirin			Efavirenz			Odds Ratio [95%-KI]	p-Wert
	N	ja (%)	nein (%)	N	ja (%)	nein (%)		
Truvada								
C204	10	10 (100,0)	0 (0,0)	15	15 (100,0)	0 (0,0)	n.b.	n.b.
C209	181	160 (88,4)	21 (11,6)	163	144 (88,3)	19 (11,7)	1,01 [0,52; 1,95]	0.9875
C215	107	98 (91,6)	9 (8,4)	93	80 (86,0)	13 (14,0)	1,77 [0,72; 4,35]	0.2138
Combivir								
C204	51	45 (88,2)	6 (11,8)	41	35 (85,4)	6 (14,6)	1,29 [0,38; 4,33]	0.6851
C209	-	-	-	-	-	-	-	-
C215	58	51 (87,9)	7 (12,1)	56	52 (92,9)	4 (7,1)	0,56 [0,15; 2,03]	0.3782
Kivexa/Epizicom								
C204	-	-	-	-	-	-	-	-
C209	-	-	-	-	-	-	-	-
C215	22	20 (90,9)	2 (9,1)	18	15 (83,3)	3 (16,7)	2,00 [0,30; 13,51]	0.4770

n.b. = nicht berechenbar

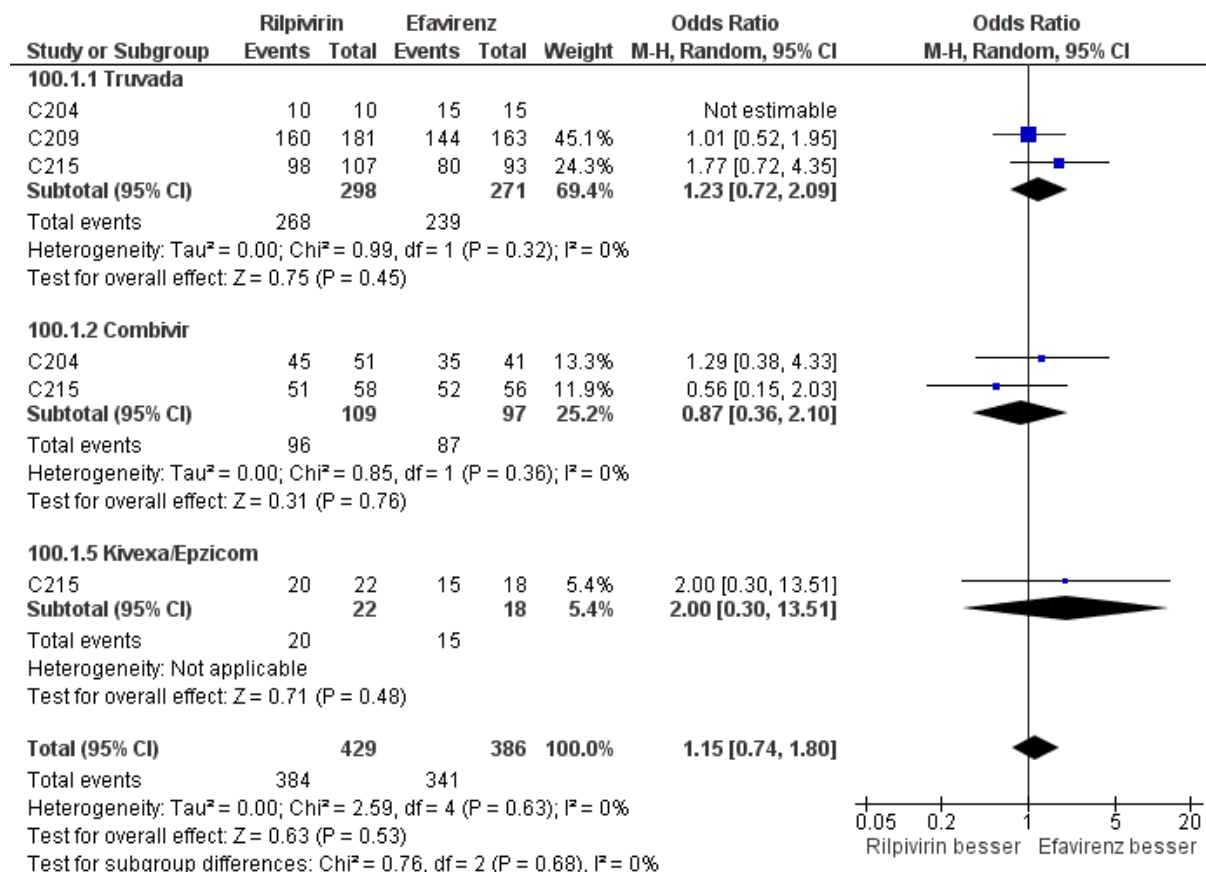


Abbildung 77: Meta-Analyse für „Gesamtrate unerwünschter Ereignisse“ zu Woche 48 (Odds Ratio, REM), stratifiziert nach Backbone-Therapie, aus RCT; Rilpivirin versus Efavirenz (Zielpopulation)

4.3.1.3.2.5.4 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse stratifiziert nach Alter (Zielpopulation)

Tabelle 4-88: „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ zu Woche 48, stratifiziert nach Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Subgruppe	Rilpivirin			Efavirenz			Odds Ratio [95%-KI]	p-Wert
	Studie	N	ja (%)	nein (%)	N	ja (%)		
<55 Jahre								
C204	59	7 (11,9)	52 (88,1)	54	7 (13,0)	47 (87,0)	0,90 [0,30; 2,77]	0,8595
C209	171	9 (5,3)	162 (94,7)	157	14 (8,9)	143 (91,1)	0,57 [0,24; 1,35]	0,2003
C215	172	8 (4,7)	164 (95,3)	157	5 (3,2)	152 (96,8)	1,48 [0,47; 4,63]	0,4977
≥55 Jahre								
C204	2	0 (0,0)	2 (100,0)	2	0 (0,0)	2 (100,0)	n.b.	n.b.
C209	10	1 (10,0)	9 (90,0)	6	2 (33,3)	4 (66,7)	0,22 [0,02; 3,22]	0,2702
C215	2	1 (50,0)	1 (50,0)	1	0 (0,0)	1 (100,0)	3,00 [0,06; 151,19]	0,5828
Fehlende Werte								

C215	13	1 (7,7)	12 (92,3)	9	2 (22,2)	7 (77,8)	-	-
------	----	---------	-----------	---	----------	----------	---	---

n.b. = nicht berechenbar

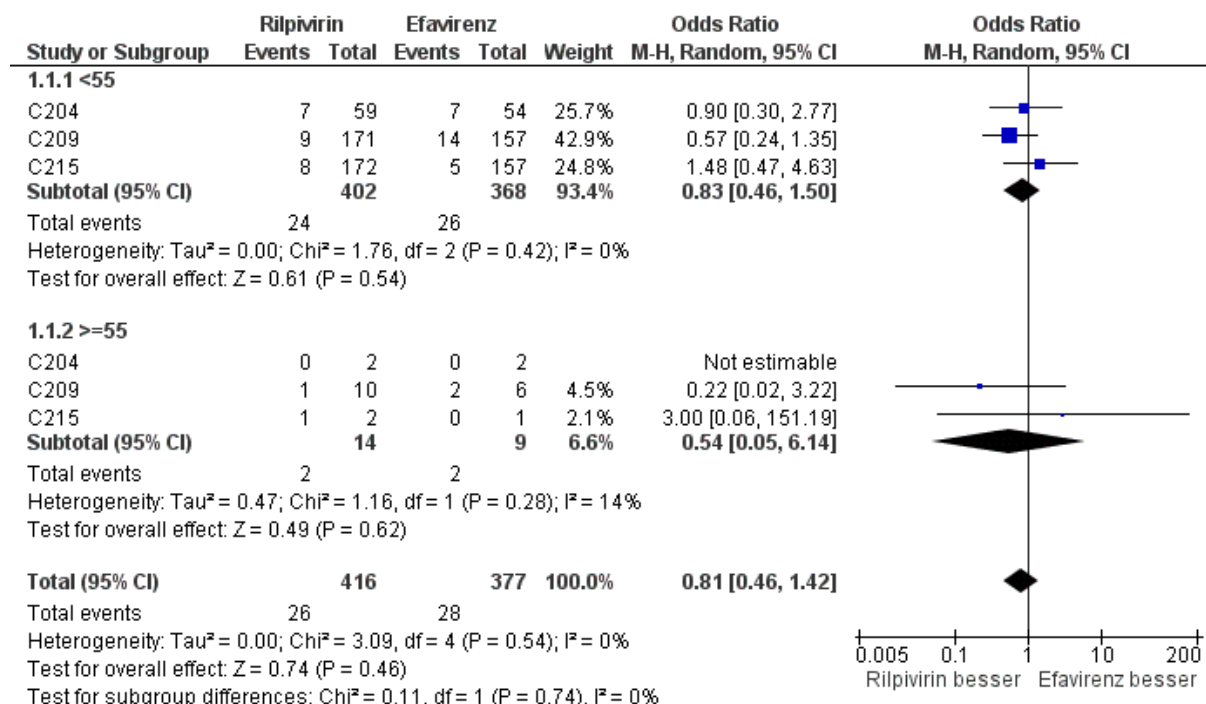


Abbildung 78: Meta-Analyse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ zu Woche 48 (Odds Ratio, REM), stratifiziert nach Alter, aus RCT; Rilpivirin versus Efavirenz (Zielpopulation)

4.3.1.3.2.5.5 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse stratifiziert nach Geschlecht (Zielpopulation)

Tabelle 4-89: „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ zu Woche 48, stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Subgruppe	Rilpivirin			Efavirenz			Odds Ratio [95%-KI]	p-Wert
	Studie	N	ja (%)	nein (%)	N	ja (%)		
Männlich								
C204	40	5 (12,5)	35 (87,5)	40	4 (10,0)	36 (90,0)	1,29 [0,32; 5,19]	0,7240
C209	132	9 (6,8)	123 (93,2)	127	16 (12,6)	111 (87,4)	0,51 [0,22; 1,19]	0,1206
C215	128	4 (3,1)	124 (96,9)	112	4 (3,6)	108 (96,4)	0,87 [0,21; 3,57]	0,8477
Weiblich								
C204	21	2 (9,5)	19 (90,5)	16	3 (18,8)	13 (81,2)	0,46 [0,07; 3,12]	0,4237
C209	49	1 (2,0)	48 (98,0)	36	0 (0,0)	36 (100,0)	2,26 [0,09; 57,03]	0,6211
C215	59	6 (10,2)	53 (89,8)	55	3 (5,5)	52 (94,5)	1,96 [0,47; 8,26]	0,3581

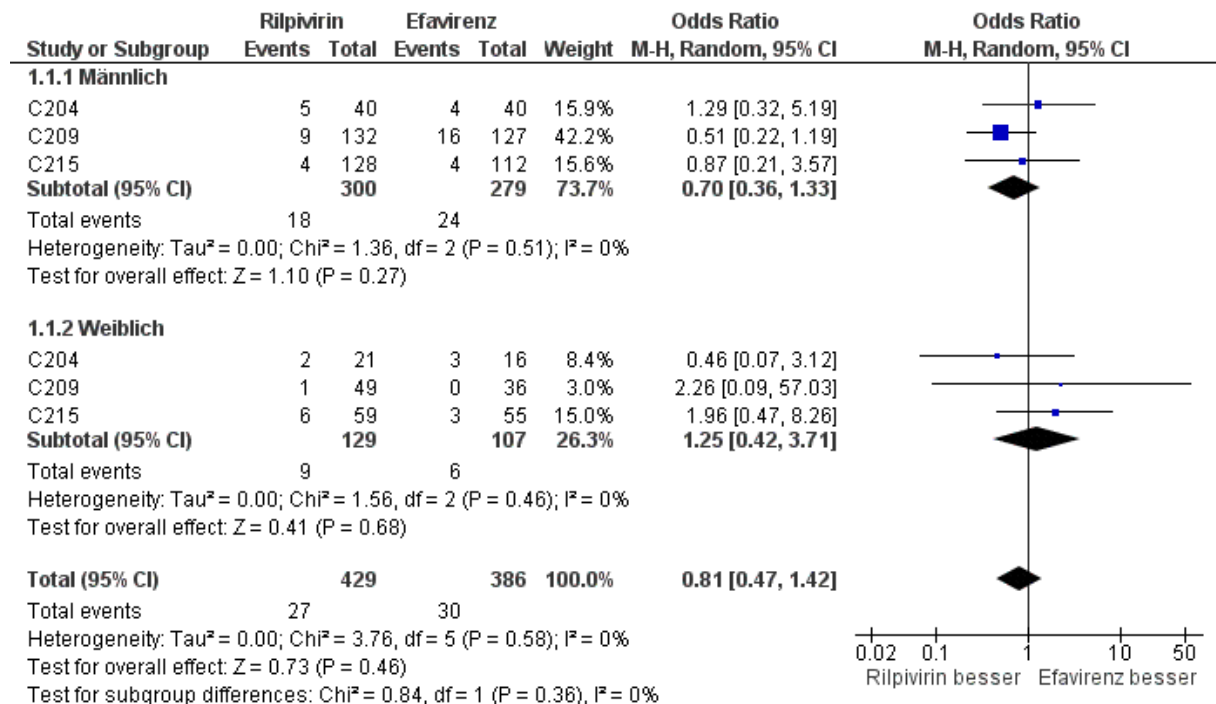


Abbildung 79: Meta-Analyse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ zu Woche 48 (Odds Ratio, REM), stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT; Rilpivirin versus Efavirenz (Zielpopulation)

4.3.1.3.2.5.6 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse stratifiziert nach Backbone-Therapie (Zielpopulation)

Tabelle 4-90: „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ zu Woche 48, stratifiziert nach Backbone-Therapie, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Subgruppe	Rilpivirin			Efavirenz			Odds Ratio [95%-KI]	p-Wert
	Studie	N	ja (%)	nein (%)	N	ja (%)		
Truvada								
C204	10	2 (20,0)	8 (80,0)	15	4 (26,7)	11 (73,3)	0,69 [0,10; 4,72]	0,7030
C209	181	10 (5,5)	171 (94,5)	163	16 (9,8)	147 (90,2)	0,54 [0,24; 1,22]	0,1377
C215	107	6 (5,6)	101 (94,4)	93	5 (5,4)	88 (94,6)	1,05 [0,31; 3,54]	0,9430
Combivir								
C204	51	5 (9,8)	46 (90,2)	41	3 (7,3)	38 (92,7)	1,38 [0,31; 6,14]	0,6749
C209	-	-	-	-	-	-	-	-
C215	58	2 (3,4)	56 (96,6)	56	1 (1,8)	55 (98,2)	1,96 [0,17; 22,29]	0,5859
Kivexa/Epizicom								
C204	-	-	-	-	-	-	-	-
C209	-	-	-	-	-	-	-	-
C215	22	2 (9,1)	20 (90,9)	18	1 (5,6)	17 (94,4)	1,70 [0,14; 20,42]	0,6757

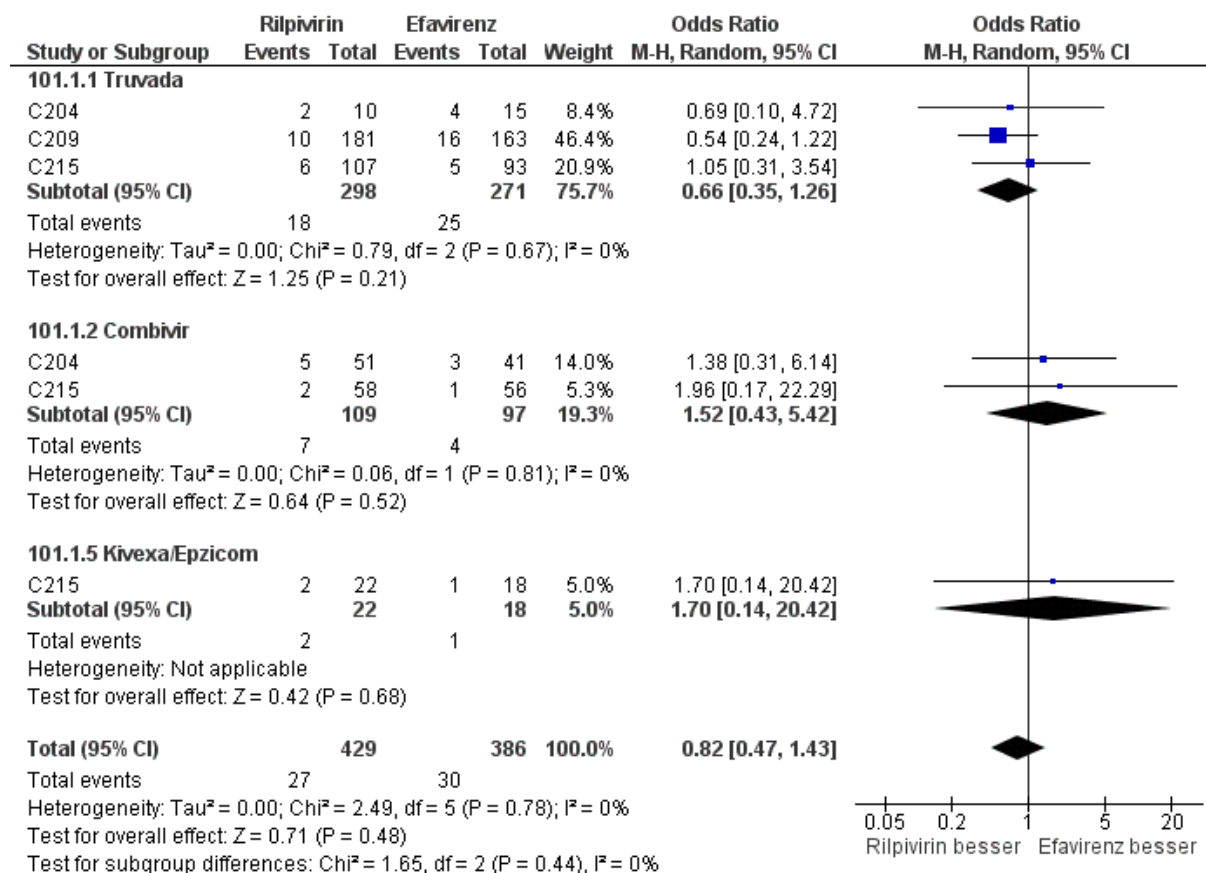


Abbildung 80: Meta-Analyse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ zu Woche 48 (Odds Ratio, REM), stratifiziert nach Backbone-Therapie, aus RCT; Rilpivirin versus Efavirenz (Zielpopulation)

4.3.1.3.2.5.7 Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse stratifiziert nach Alter (Zielpopulation)

Tabelle 4-91: „Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse“ zu Woche 48, stratifiziert nach Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Subgruppe	Rilpivirin			Efavirenz			Odds Ratio [95%-KI]	p-Wert
	Studie	N	ja (%)	nein (%)	N	ja (%)		
<55 Jahre								
C204	59	6 (10,2)	53 (89,8)	54	2 (3,7)	52 (96,3)	2,94 [0,57; 15,26]	0,1985
C209	171	4 (2,3)	167 (97,7)	157	11 (7,0)	146 (93,0)	0,32 [0,10; 1,02]	0,0540
C215	172	10 (5,8)	162 (94,2)	157	9 (5,7)	148 (94,3)	1,02 [0,40; 2,57]	0,9748
≥55 Jahre								
C204	2	0 (0,0)	2 (100,0)	2	0 (0,0)	2 (100,0)	n.b.	n.b.
C209	10	1 (10,0)	9 (90,0)	6	1 (16,7)	5 (83,3)	0,56 [0,03; 10,93]	0,6990

Subgruppe	Rilpivirin			Efavirenz			Odds Ratio [95%-KI]	p-Wert
	Studie	N	ja (%)	nein (%)	N	ja (%)		
C215	2	0 (0,0)	2 (100,0)	1	0 (0,0)	1 (100,0)	n.b.	n.b.
Fehlende Werte								
C215	13	0 (0,0)	13 (100,0)	9	0 (0,0)	9 (100,0)		

n.b. = nicht berechenbar

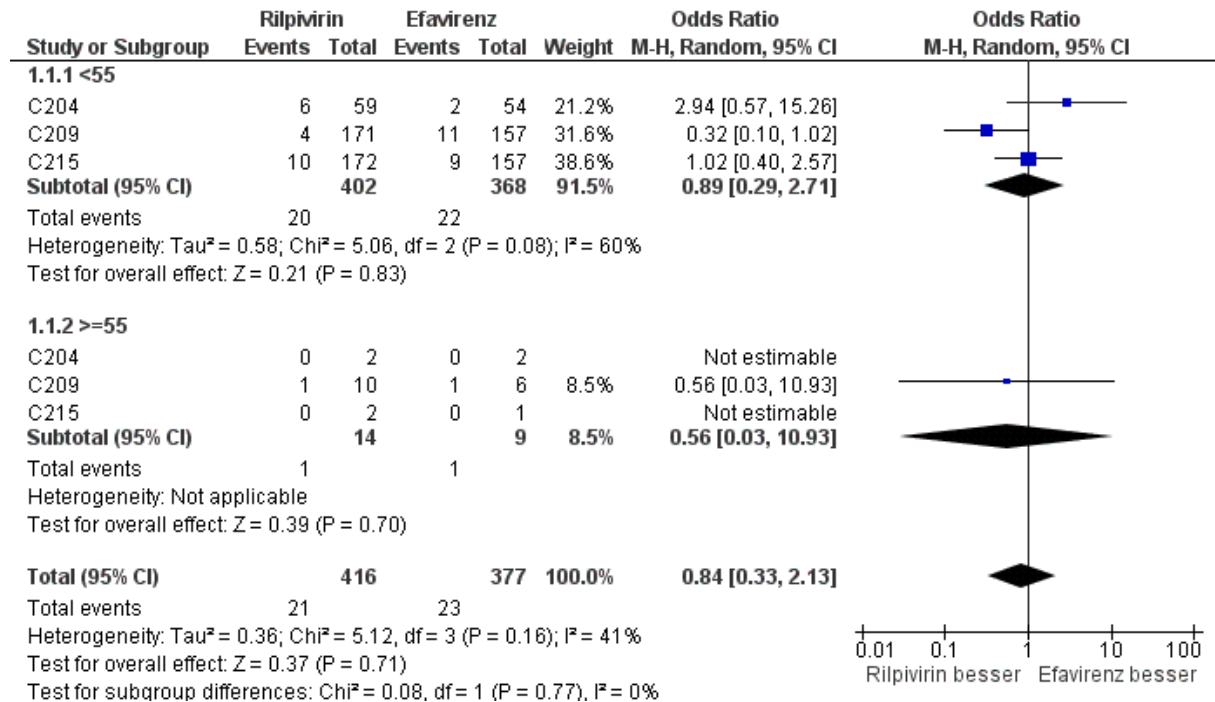


Abbildung 81: Meta-Analyse für „Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse“ zu Woche 48 (Odds Ratio, REM), stratifiziert nach Alter, aus RCT; Rilpivirin versus Efavirenz (Zielpopulation)

4.3.1.3.2.5.8 Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse stratifiziert nach Geschlecht (Zielpopulation)

Tabelle 4-92: „Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse“ zu Woche 48, stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Subgruppe	Rilpivirin			Efavirenz			Odds Ratio [95%-KI]	p-Wert
	Studie	N	ja (%)	nein (%)	N	ja (%)		
Männlich								
C204	40	3 (7,5)	37 (92,5)	40	1 (2,5)	39 (97,5)	3,16 [0,31; 31,78]	0,3281
C209	132	5 (3,8)	127 (96,2)	127	7 (5,5)	120 (94,5)	0,67 [0,21; 2,18]	0,5117
C215	128	4 (3,1)	124 (96,9)	112	7 (6,3)	105 (93,7)	0,48 [0,14; 1,70]	0,2572

Subgruppe	Rilpivirin			Efavirenz			Odds Ratio [95%-KI]	p-Wert
	Studie	N	ja (%)	nein (%)	N	ja (%)		
Weiblich								
C204	21	3 (14,3)	18 (85,7)	16	1 (6,3)	15 (93,7)	2,50 [0,23; 26,60]	0,4476
C209	49	0 (0,0)	49 (100,0)	36	5 (13,9)	31 (86,1)	0,06 [0,00; 1,08]	0,0565
C215	59	6 (10,2)	53 (89,8)	55	2 (3,6)	53 (96,4)	3,00 [0,58; 15,54]	0,1905

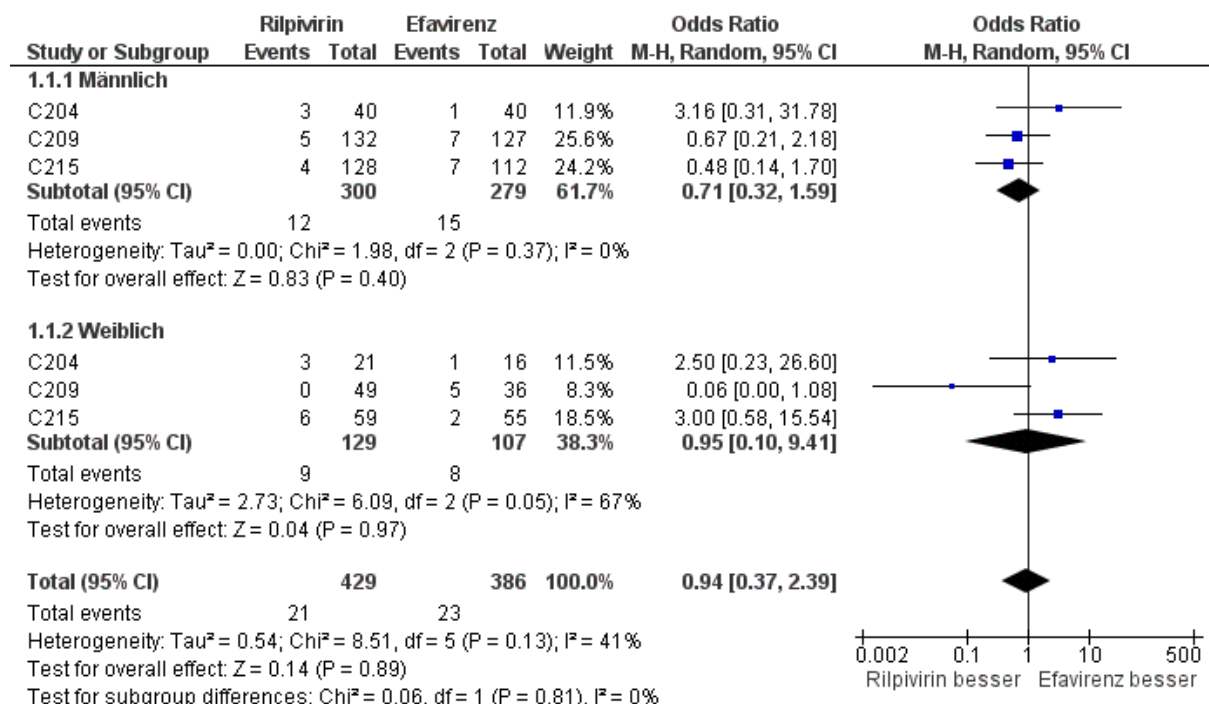


Abbildung 82: Meta-Analyse für „Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse“ zu Woche 48 (Odds Ratio, REM), stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT; Rilpivirin versus Efavirenz (Zielpopulation)

4.3.1.3.2.5.9 Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse stratifiziert nach Backbone-Therapie (Zielpopulation)

Tabelle 4-93: „Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse“ zu Woche 48, stratifiziert nach Backbone-Therapie, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Subgruppe	Rilpivirin			Efavirenz			Odds Ratio [95%-KI]	p-Wert
	Studie	N	ja (%)	nein (%)	N	ja (%)		
Truvada								
C204	10	2 (20,0)	8 (80,0)	15	0 (0,0)	15 (100,0)	9,12 [0,39; 212,66]	0,1690
C209	181	5 (2,8)	176 (97,2)	163	12 (7,4)	151 (92,6)	0,36 [0,12; 1,04]	0,0585
C215	107	6 (5,6)	101 (94,4)	93	5 (5,4)	88 (94,6)	1,05 [0,31; 3,54]	0,9430

Subgruppe	Rilpivirin			Efavirenz			Odds Ratio [95%-KI]	p-Wert
	Studie	N	ja (%)	nein (%)	N	ja (%)		
Combivir								
C204	51	4 (7,8)	47 (92,2)	41	2 (4,9)	39 (95,1)	1,66 [0,29; 9,55]	0,5704
C209	-	-	-	-	-	-	-	-
C215	58	1 (1,7)	57 (98,3)	56	4 (7,1)	52 (92,9)	0,23 [0,02; 2,11]	0,1926
Kivexa/Epzicom								
C204	-	-	-	-	-	-	-	-
C209	-	-	-	-	-	-	-	-
C215	22	3 (13,6)	19 (86,4)	18	0 (0,0)	18 (100,0)	6,64 [0,32; 137,55]	0,2208

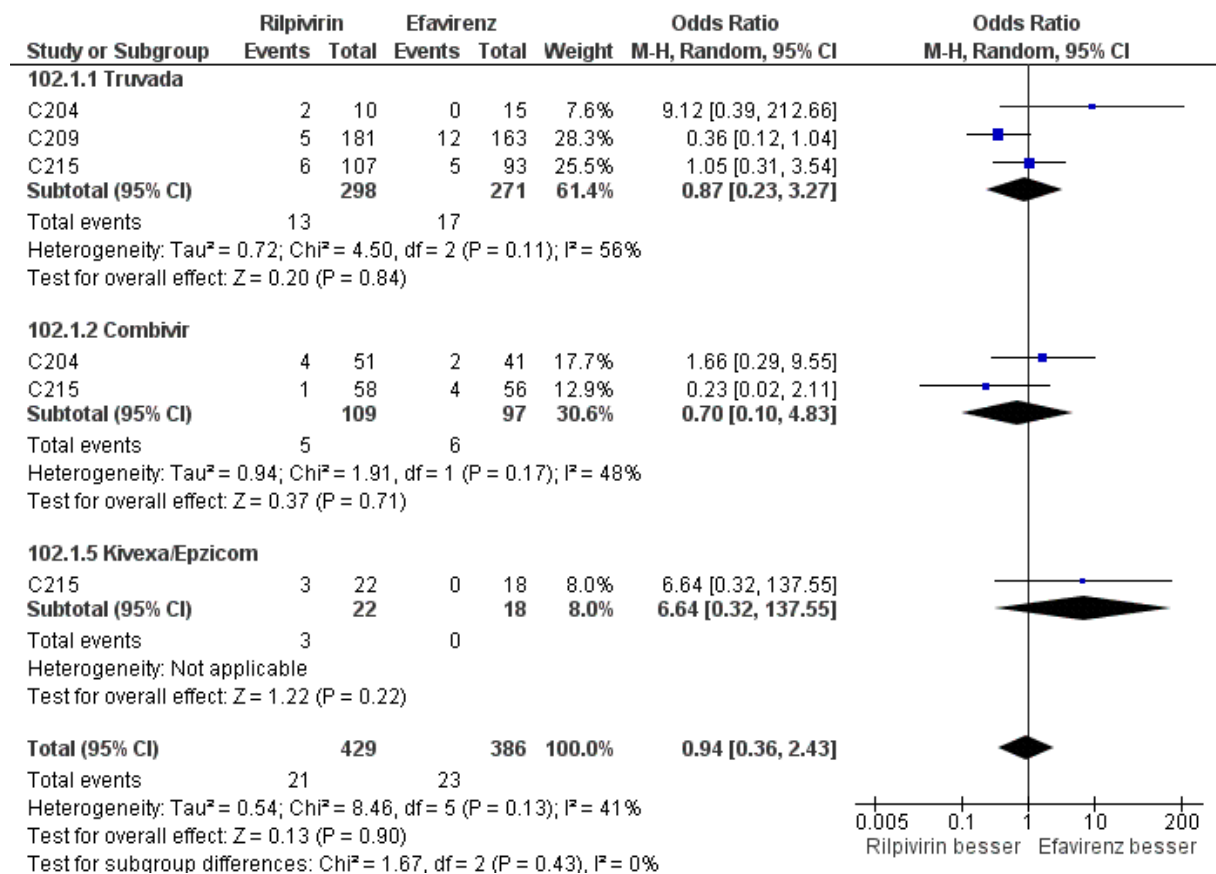


Abbildung 83: Meta-Analyse für „Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse“ zu Woche 48 (Odds Ratio, REM), stratifiziert nach Backbone-Therapie, aus RCT; Rilpivirin versus Efavirenz (Zielpopulation)

4.3.1.3.2.5.10 Haut-Ereignisse stratifiziert nach Alter (Zielpopulation)

Tabelle 4-94: „Haut-Ereignisse“ zu Woche 48, stratifiziert nach Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Subgruppe	Rilpivirin			Efavirenz			Odds Ratio [95%-KI]	p-Wert
	Studie	N	ja (%)	nein (%)	N	ja (%)		
<55 Jahre								
C204	59	7 (11,9)	52 (88,1)	54	11 (20,4)	43 (79,6)	0,53 [0,19; 1,47]	0,2219
C209	171	24 (14,0)	147 (86,0)	157	29 (18,5)	128 (81,5)	0,72 [0,40; 1,30]	0,2768
C215	172	9 (5,2)	163 (94,8)	157	29 (18,5)	128 (81,5)	0,24 [0,11; 0,53]	0,0004
≥55 Jahre								
C204	2	1 (50,0)	1 (50,0)	2	1 (50,0)	1 (50,0)	1,00 [0,02; 50,40]	1,0000
C209	10	2 (20,0)	8 (80,0)	6	2 (33,3)	4 (66,7)	0,50 [0,05; 4,98]	0,5544
C215	2	1 (50,0)	1 (50,0)	1	0 (0,0)	1 (100,0)	3,00 [0,06; 151,19]	0,5828
Fehlende Werte								
C215	13	0 (0,0)	13 (100,0)	9	1 (11,1)	8 (88,9)	-	-

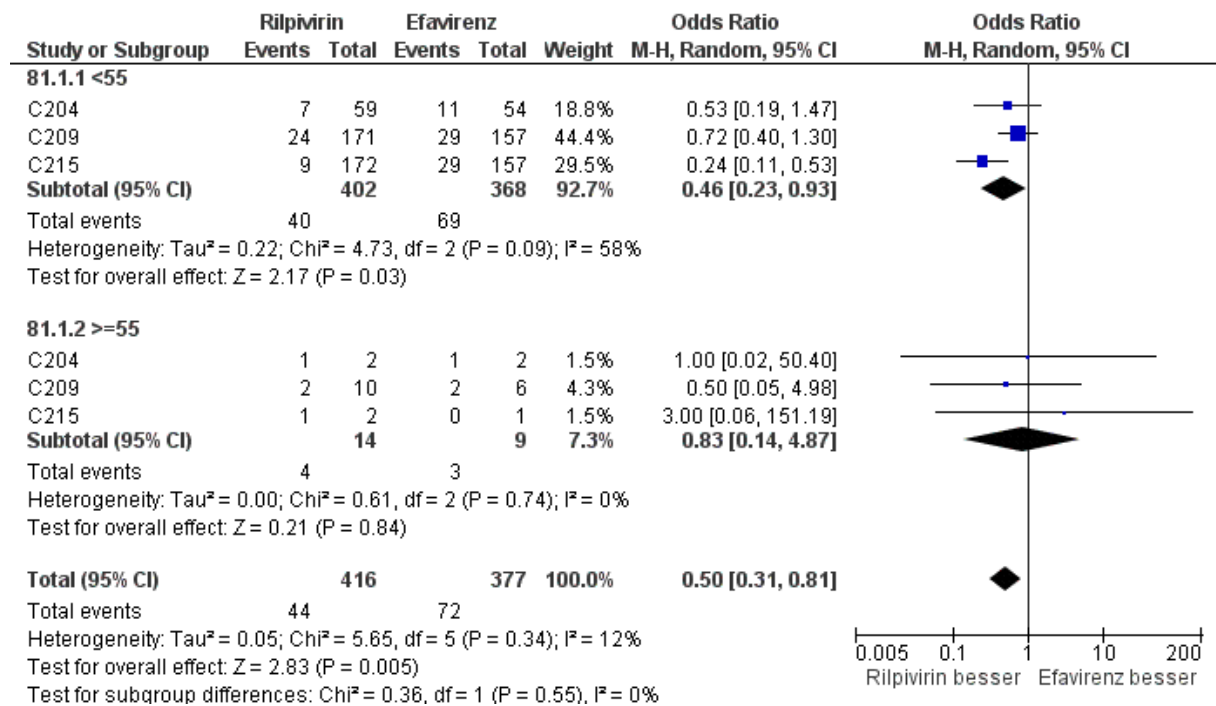


Abbildung 84: Meta-Analyse für „Haut-Ereignisse“ zu Woche 48 (Odds Ratio, REM), stratifiziert nach Alter, aus RCT; Rilpivirin versus Efavirenz (Zielpopulation)

4.3.1.3.2.5.11 Haut-Ereignisse stratifiziert nach Geschlecht (Zielpopulation)

Tabelle 4-95: „Haut-Ereignisse“ zu Woche 48, stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Subgruppe	Rilpivirin			Efavirenz			Odds Ratio [95%-KI]	p-Wert
	Studie	N	ja (%)	nein (%)	N	ja (%)		
Männlich								
C204	40	8 (20,0)	32 (80,0)	40	6 (15,0)	34 (85,0)	1,42 [0,44; 4,53]	0,5573
C209	132	14 (10,6)	118 (89,4)	127	22 (17,3)	105 (82,7)	0,57 [0,28; 1,16]	0,1215
C215	128	6 (4,7)	122 (95,3)	112	15 (13,4)	97 (86,6)	0,32 [0,12; 0,85]	0,0224
Weiblich								
C204	21	0 (0,0)	21 (100,0)	16	6 (37,5)	10 (62,5)	0,04 [0,00; 0,73]	0,0303
C209	49	12 (24,5)	37 (75,5)	36	9 (25,0)	27 (75,0)	0,97 [0,36; 2,64]	0,9570
C215	59	4 (6,8)	55 (93,2)	55	15 (27,3)	40 (72,7)	0,19 [0,06; 0,63]	0,0063

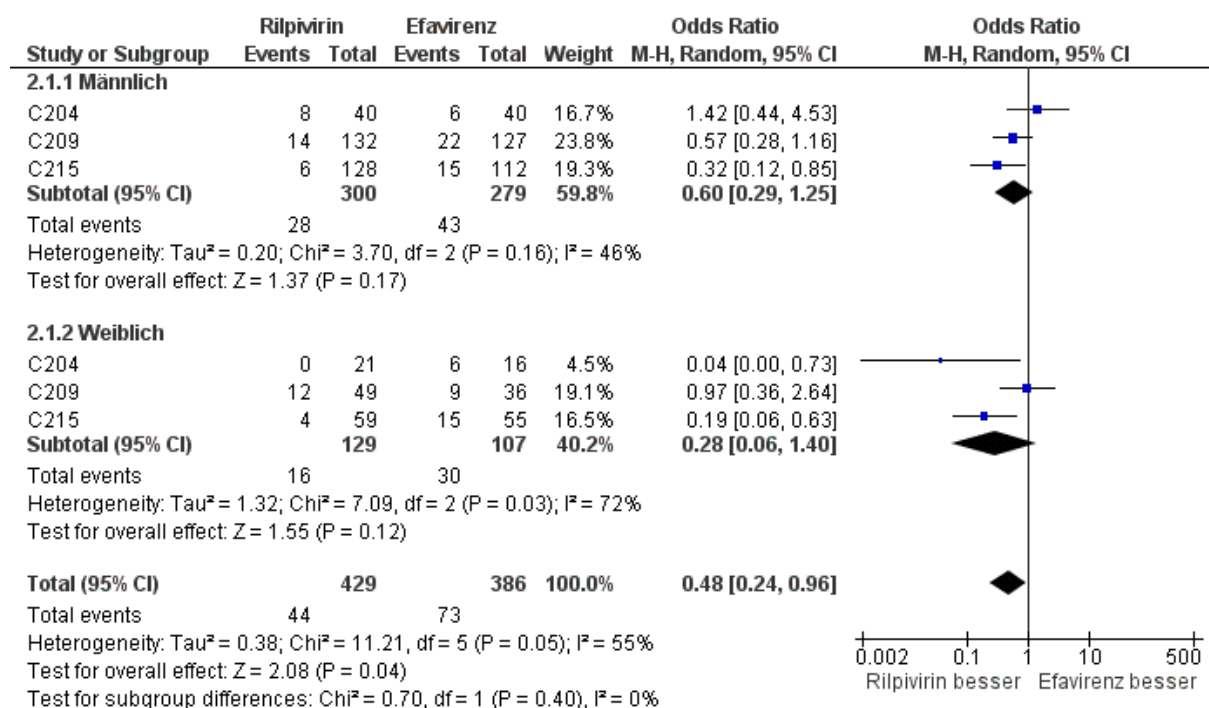


Abbildung 85: Meta-Analyse für „Haut-Ereignisse“ zu Woche 48 (Odds Ratio, REM), stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT; Rilpivirin versus Efavirenz (Zielpopulation)

4.3.1.3.2.5.12 Haut-Ereignisse stratifiziert nach Backbone-Therapie (Zielpopulation)

Tabelle 4-96: „Haut-Ereignisse“ zu Woche 48, stratifiziert nach Backbone-Therapie, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Subgruppe Studie	Rilpivirin			Efavirenz			Odds Ratio [95%-KI]	p-Wert
	N	ja (%)	nein (%)	N	ja (%)	nein (%)		
Truvada								
C204	10	3 (30,0)	7 (70,0)	15	5 (33,3)	10 (66,7)	1,71 [0,27; 10,92]	0,5684
C209	181	26 (14,4)	155 (85,6)	163	31 (19,0)	132 (81,0)	0,71 [0,40; 1,26]	0,2477
C215	107	8 (7,5)	99 (92,5)	93	17 (18,3)	76 (81,7)	0,36 [0,15; 0,88]	0,0253
Combivir								
C204	51	5 (9,8)	46 (90,2)	41	7 (17,1)	34 (82,9)	0,53 [0,15; 1,81]	0,3089
C209	-	-	-	-	-	-	-	-
C215	58	1 (1,7)	57 (98,3)	56	12 (21,4)	44 (78,6)	0,06 [0,01; 0,51]	0,0096
Kivexa/Epzicom								
C204	-	-	-	-	-	-	-	-
C209	-	-	-	-	-	-	-	-
C215	22	1 (4,5)	21 (95,5)	18	1 (5,6)	17 (94,4)	0,81 [0,05; 13,92]	0,8842

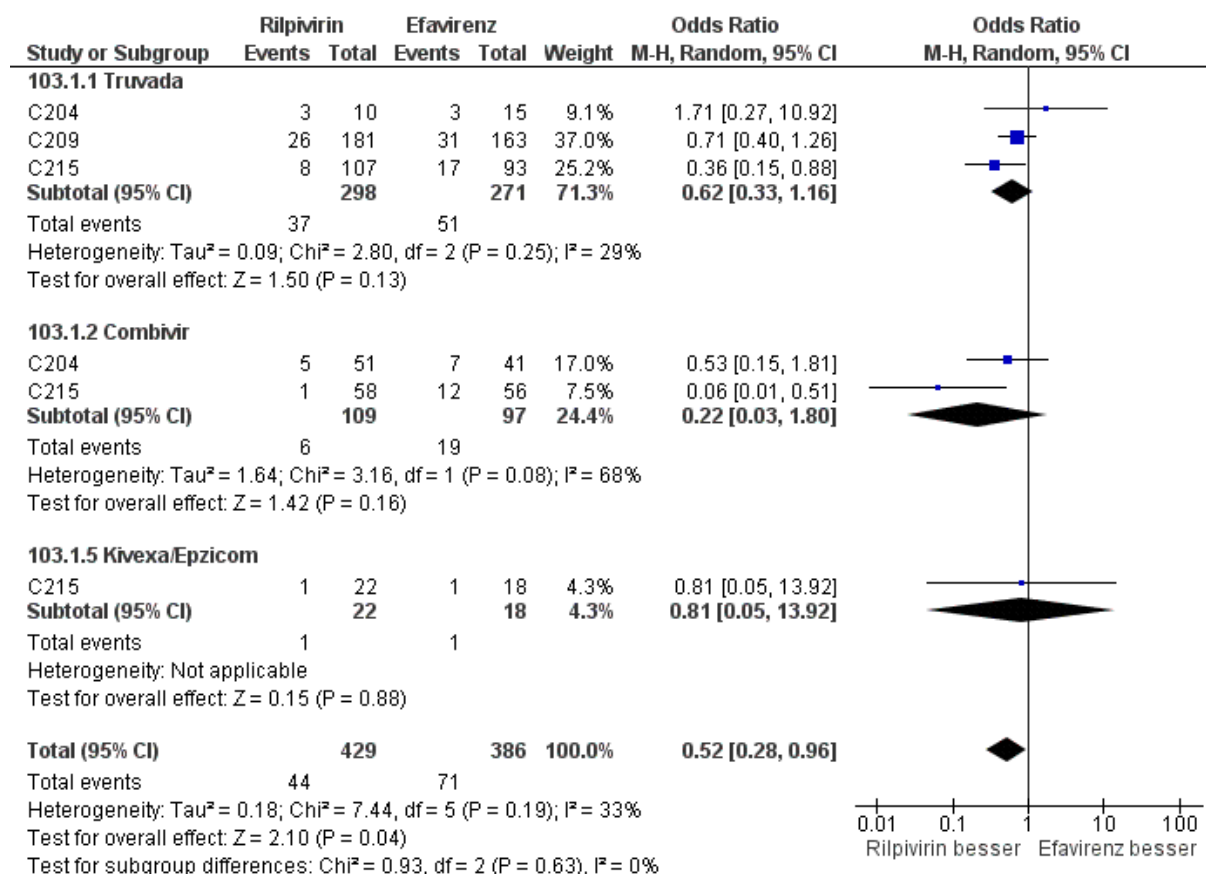


Abbildung 86: Meta-Analyse für „Haut-Ereignisse“ zu Woche 48 (Odds Ratio, REM), stratifiziert nach Backbone-Therapie, aus RCT; Rilpivirin versus Efavirenz (Zielpopulation)

4.3.1.3.2.5.13 Hautausschläge stratifiziert nach Alter (Zielpopulation)

Tabelle 4-97: „Hautausschläge“ zu Woche 48, stratifiziert nach Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Subgruppe	Rilpivirin			Efavirenz			Odds Ratio [95%-KI]	p-Wert
	Studie	N	ja (%)	nein (%)	N	ja (%)		
<55 Jahre								
C204	59	2 (3,4)	57 (96,6)	54	7 (13,0)	47 (87,0)	0,24 [0,05; 1,19]	0,0800
C209	171	13 (7,6)	158 (92,4)	157	26 (16,6)	131 (83,4)	0,41 [0,20; 0,84]	0,0144
C215	172	5 (2,9)	167 (97,1)	157	27 (17,2)	130 (82,8)	0,14 [0,05; 0,38]	0,0001
≥55 Jahre								
C204	2	0 (0,0)	2 (100,0)	2	1 (50,0)	1 (50,0)	0,20 [0,00; 8,82]	0,4049
C209	10	1 (10,0)	9 (90,0)	6	2 (33,3)	4 (66,7)	0,22 [0,02; 3,22]	0,2702
C215	2	0 (0,0)	2 (100,0)	1	0 (0,0)	1 (100,0)	n.b.	n.b.
Fehlende Werte								
C215	13	0 (0,0)	13 (100,0)	9	1 (11,1)	8 (88,9)	-	-

n.b. = nicht berechenbar

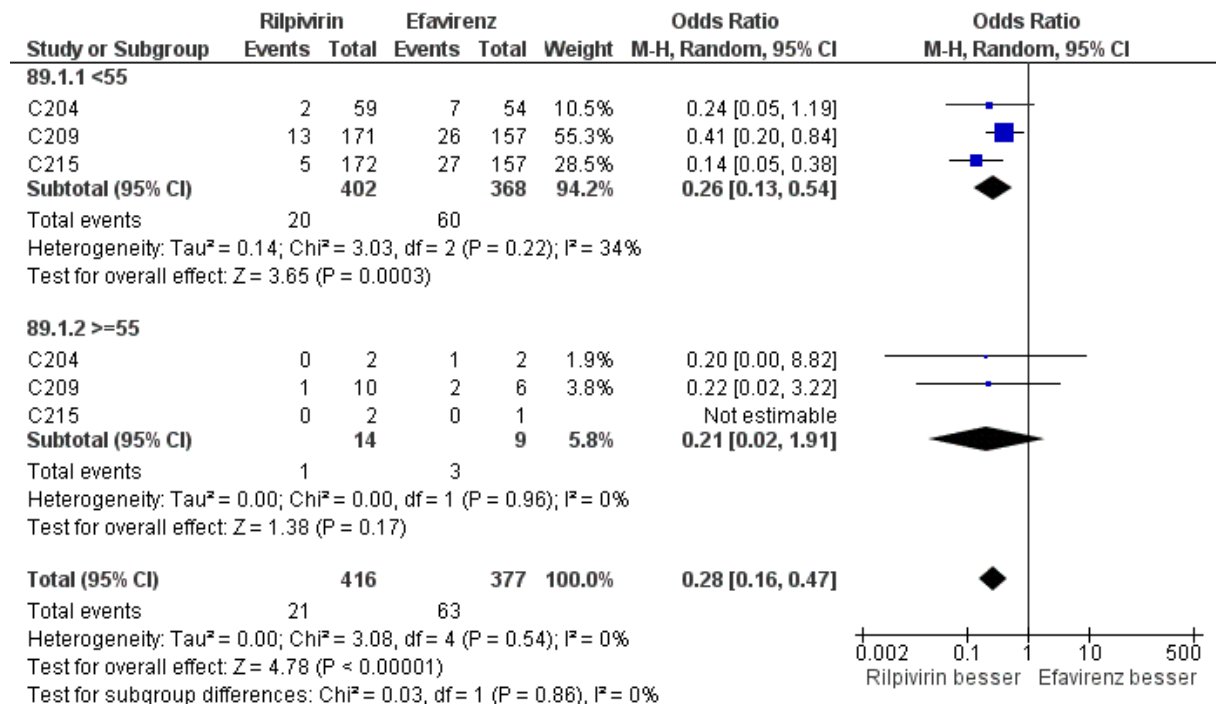


Abbildung 87: Meta-Analyse für „Hautausschläge“ zu Woche 48 (Odds Ratio, REM), stratifiziert nach Alter, aus RCT; Rilpivirin versus Efavirenz (Zielpopulation)

4.3.1.3.2.5.14 Hautausschläge stratifiziert nach Geschlecht (Zielpopulation)

Tabelle 4-98: „Hautausschläge“ zu Woche 48, stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Subgruppe	Rilpivirin			Efavirenz			Odds Ratio [95%-KI]	p-Wert
	Studie	N	ja (%)	nein (%)	N	ja (%)		
Männlich								
C204	40	2 (5,0)	38 (95,0)	40	2 (5,0)	38 (95,0)	1,00 [0,13; 7,47]	1.0000
C209	132	10 (7,6)	122 (92,4)	127	19 (15,0)	108 (85,0)	0,47 [0,21; 1,05]	0.0640
C215	128	3 (2,3)	125 (97,7)	112	14 (12,5)	98 (87,5)	0,17 [0,05; 0,60]	0.0061
Weiblich								
C204	21	0 (0,0)	21 (100,0)	16	6 (37,5)	10 (62,5)	0,04 [0,00; 0,73]	0.0303
C209	49	4 (8,2)	45 (91,8)	36	9 (25,0)	27 (75,0)	0,27 [0,07; 0,95]	0.0415
C215	59	2 (3,4)	57 (96,6)	55	14 (25,5)	41 (74,5)	0,10 [0,02; 0,48]	0.0037

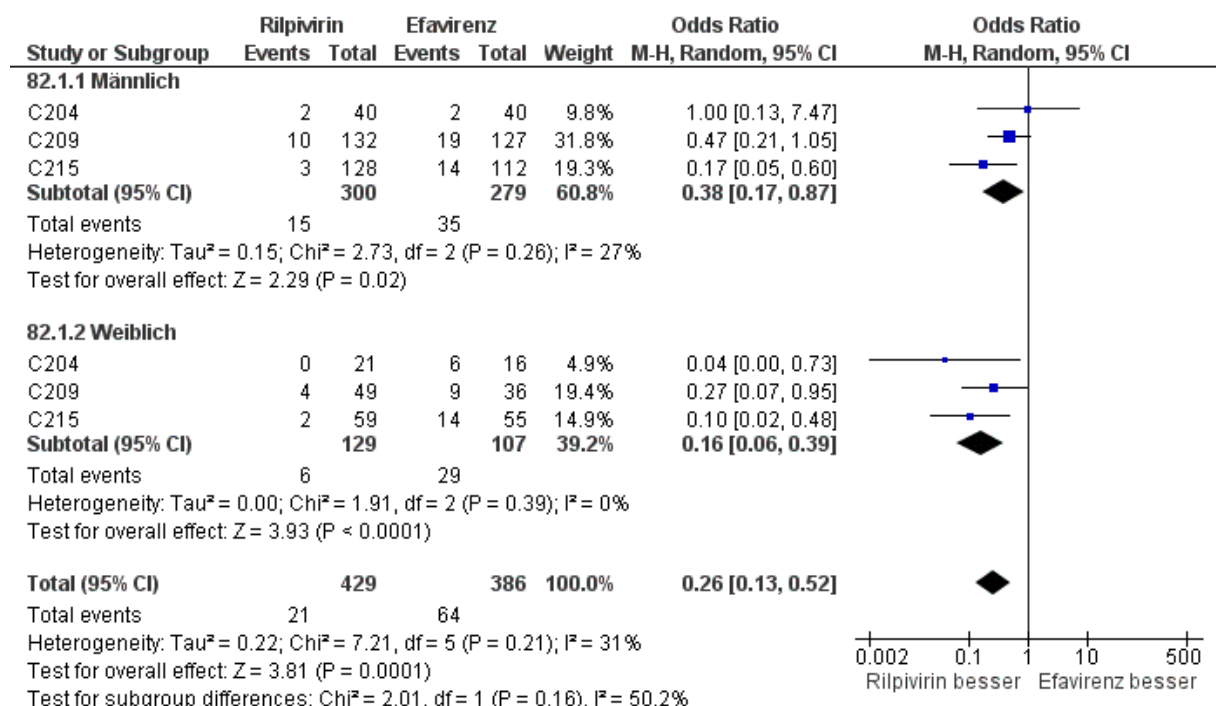


Abbildung 88: Meta-Analyse für „Hautausschläge“ zu Woche 48 (Odds Ratio, REM), stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT; Rilpivirin versus Efavirenz (Zielpopulation)

4.3.1.3.2.5.15 Hautausschläge stratifiziert nach Backbone-Therapie (Zielpopulation)

Tabelle 4-99: „Hautausschläge“ zu Woche 48, stratifiziert nach Backbone-Therapie, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Subgruppe	Studie	Rilpivirin		Efavirenz		Odds Ratio [95%-KI]	p-Wert		
		N	ja (%)	nein (%)	N			ja (%)	nein (%)
Truvada									
	C204	10	1 (10,0)	9 (90,0)	15	2 (13,3)	13 (86,7)	0,72 [0,06; 9,22]	0.8022
	C209	181	14 (7,7)	167 (92,3)	163	28 (17,2)	135 (82,8)	0,40 [0,20; 0,80]	0.0091
	C215	107	3 (2,8)	104 (97,2)	93	16 (17,2)	77 (82,8)	0,14 [0,04; 0,49]	0.0023
Combivir									
	C204	51	1 (2,0)	50 (98,0)	41	6 (14,6)	35 (85,4)	0,12 [0,01; 1,01]	0.0513
	C209	-	-	-	-	-	-	-	-
	C215	58	1 (1,7)	57 (98,3)	56	11 (19,6)	45 (80,4)	0,07 [0,01; 0,58]	0.0132
Kivexa/Epizicom									
	C204	-	-	-	-	-	-	-	-
	C209	-	-	-	-	-	-	-	-
	C215	22	1 (4,5)	21 (95,5)	18	1 (5,6)	17 (94,4)	0,81 [0,05; 13,92]	0.8842

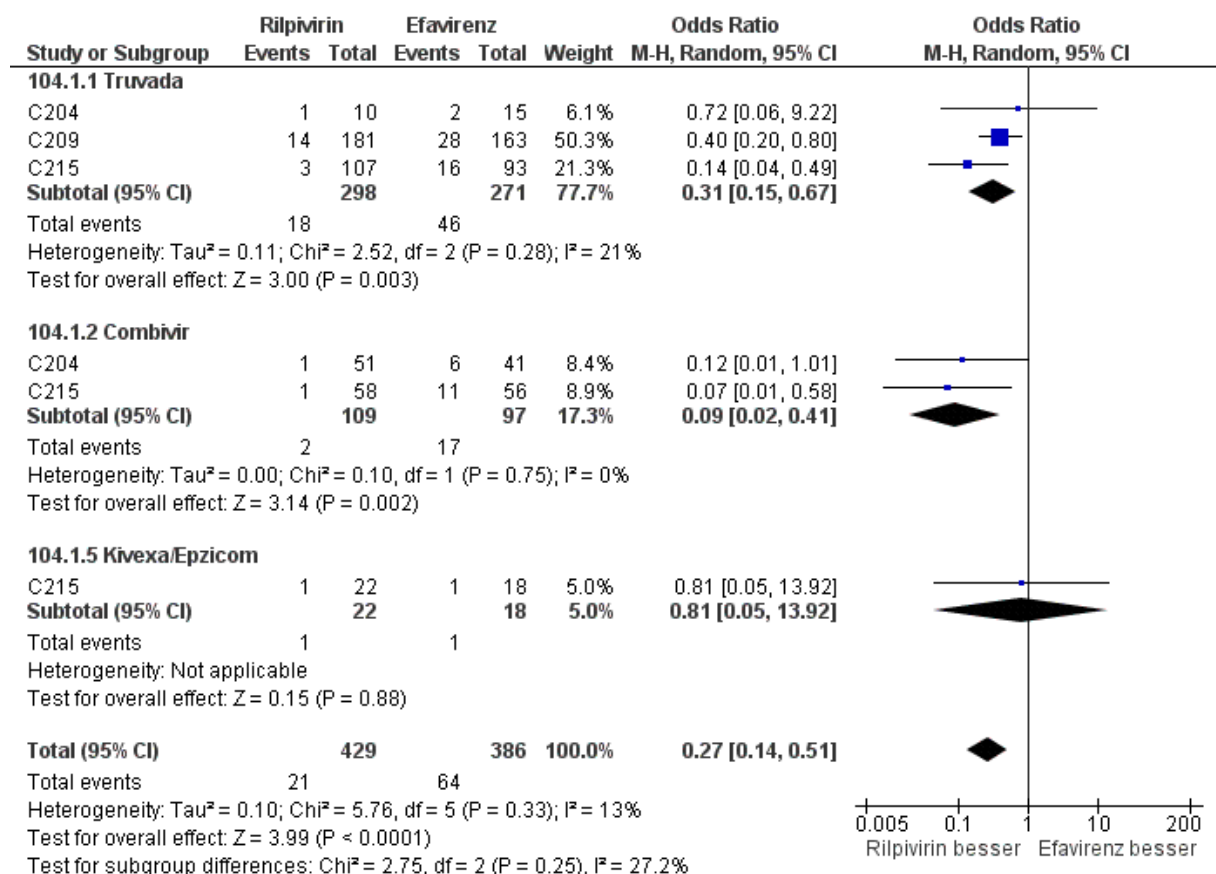


Abbildung 89: Meta-Analyse für „Hautausschläge“ zu Woche 48 (Odds Ratio, REM), stratifiziert nach Backbone-Therapie, aus RCT; Rilpivirin versus Efavirenz (Zielpopulation)

4.3.1.3.2.5.16 Neuropsychiatrische Ereignisse stratifiziert nach Alter (Zielpopulation)

Tabelle 4-100: „Neuropsychiatrische Ereignisse“ zu Woche 48, stratifiziert nach Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Subgruppe	Rilpivirin			Efavirenz			Odds Ratio [95%-KI]	p-Wert
	Studie	N	ja (%)	nein (%)	N	ja (%)		
<55 Jahre								
C204	59	17 (28,8)	42 (71,2)	54	26 (48,1)	28 (51,9)	0,44 [0,20; 0,95]	0,0360
C209	171	63 (36,8)	108 (63,2)	157	91 (58,0)	66 (42,0)	0,42 [0,27; 0,66]	0,0001
C215	172	76 (44,2)	96 (55,8)	157	92 (58,6)	65 (41,4)	0,56 [0,36; 0,87]	0,0092
≥55 Jahre								
C204	2	1 (50,0)	1 (50,0)	2	0 (0,0)	2 (100,0)	5,00 [0,11; 220,62]	0,4049
C209	10	3 (30,0)	7 (70,0)	6	2 (33,3)	4 (66,7)	0,86 [0,10; 7,51]	0,8893
C215	2	1 (50,0)	1 (50,0)	1	0 (0,0)	1 (100,0)	3,00 [0,06; 151,19]	0,5828
Fehlende Werte								
C215	13	4 (30,8,0)	9 (69,2)	9	6 (66,7)	3 (33,3)	-	-

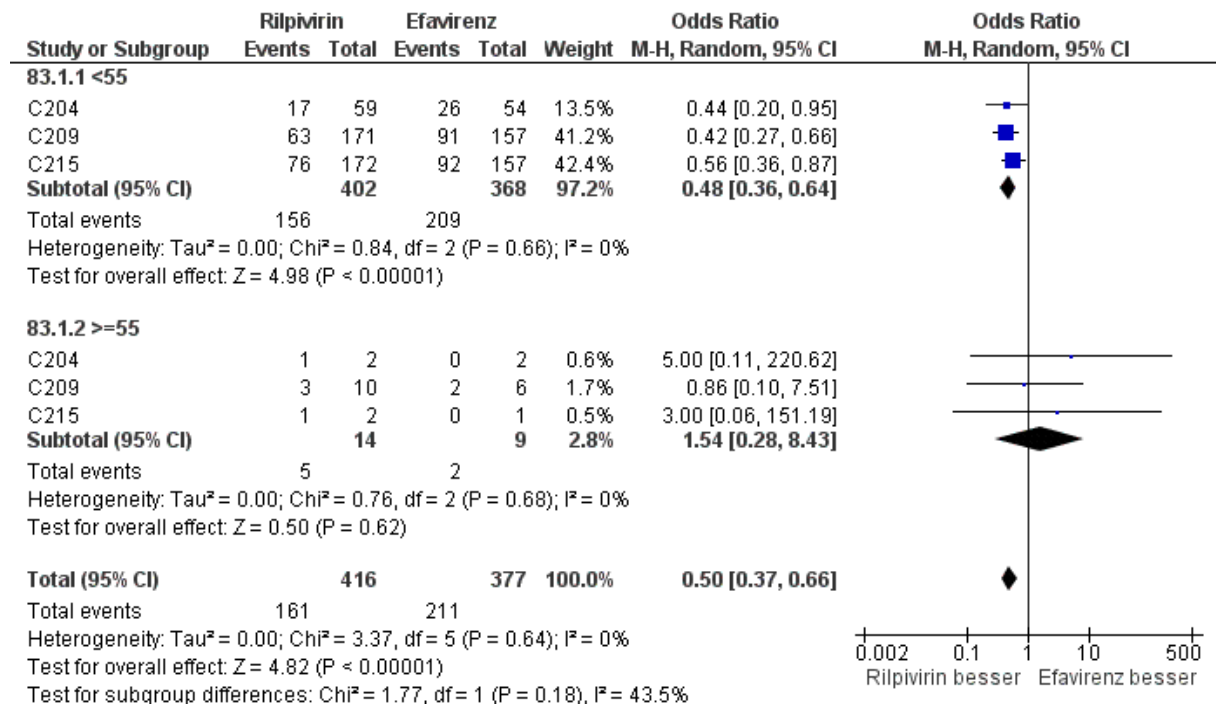


Abbildung 90: Meta-Analyse für „Neuropsychiatrische Ereignisse“ zu Woche 48 (Odds Ratio, REM), stratifiziert nach Alter, aus RCT; Rilpivirin versus Efavirenz (Zielpopulation)

4.3.1.3.2.5.17 Neuropsychiatrische Ereignisse stratifiziert nach Geschlecht (Zielpopulation)

Tabelle 4-101: „Neuropsychiatrische Ereignisse“ zu Woche 48, stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Subgruppe	Rilpivirin			Efavirenz			Odds Ratio [95%-KI]	p-Wert
	Studie	N	ja (%)	nein (%)	N	ja (%)		
Männlich								
C204	40	12 (30,0)	28 (70,0)	40	20 (50,0)	20 (50,0)	0,43 [0,17; 1,07]	0.0702
C209	132	54 (40,9)	78 (59,1)	127	78 (61,4)	49 (38,6)	0,43 [0,26; 0,72]	0.0011
C215	128	54 (42,2)	74 (57,8)	112	65 (58,0)	47 (42,0)	0,53 [0,32; 0,88]	0.0147
Weiblich								
C204	21	6 (28,6)	15 (71,4)	16	6 (37,5)	10 (62,5)	0,67 [0,17; 2,67]	0.0818
C209	49	12 (24,5)	37 (75,5)	36	15 (41,7)	21 (58,3)	0,45 [0,18; 1,15]	0.0958
C215	59	27 (45,8)	32 (54,2)	55	33 (60,0)	22 (40,0)	0,56 [0,27; 1,18]	0.1295

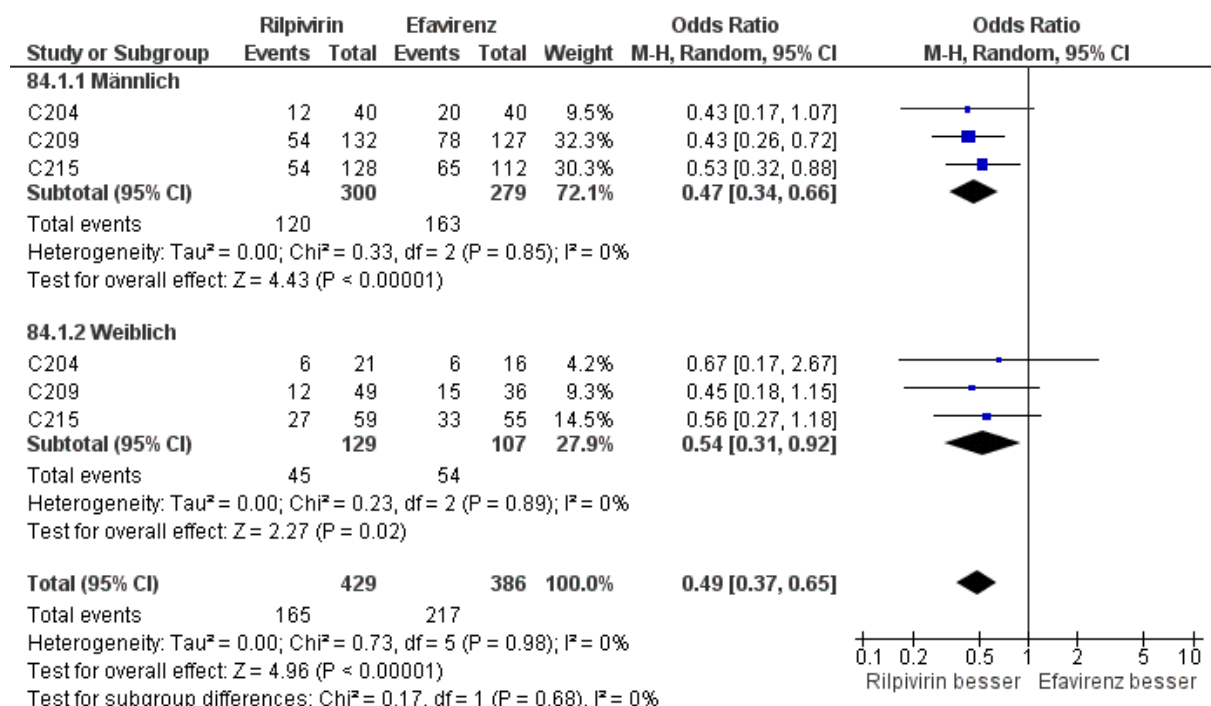


Abbildung 91: Meta-Analyse für „Neuropsychiatrische Ereignisse“ zu Woche 48 (Odds Ratio, REM), stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT; Rilpivirin versus Efavirenz (Zielpopulation)

4.3.1.3.2.5.18 Neuropsychiatrische Ereignisse stratifiziert nach Backbone-Therapie (Zielpopulation)

Tabelle 4-102: „Neuropsychiatrische Ereignisse“ zu Woche 48, stratifiziert nach Backbone-Therapie, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Subgruppe	Rilpivirin			Efavirenz			Odds Ratio [95%-KI]	p-Wert
	Studie	N	ja (%)	nein (%)	N	ja (%)		
Truvada								
C204	10	4 (40,0)	6 (60,0)	15	9 (60,0)	6 (40,0)	0,44 [0,09; 2,28]	0,3305
C209	181	66 (36,5)	115 (63,5)	163	93 (57,1)	70 (42,9)	0,43 [0,28; 0,67]	0,0001
C215	107	49 (45,8)	58 (54,2)	93	59 (63,4)	34 (36,6)	0,49 [0,28; 0,86]	0,0130
Combivir								
C204	51	14 (27,5)	37 (72,5)	41	17 (41,5)	24 (58,5)	0,53 [0,22; 1,28]	0,1598
C209	-	-	-	-	-	-	-	-
C215	58	18 (31,0)	40 (69,0)	56	32 (57,1)	24 (42,9)	0,34 [0,16; 0,73]	0,0056
Kivexa/Epizicom								
C204	-	-	-	-	-	-	-	-
C209	-	-	-	-	-	-	-	-
C215	22	14 (63,6)	8 (36,4)	18	7 (38,9)	11 (61,1)	2,75 [0,76; 9,95]	0,1230

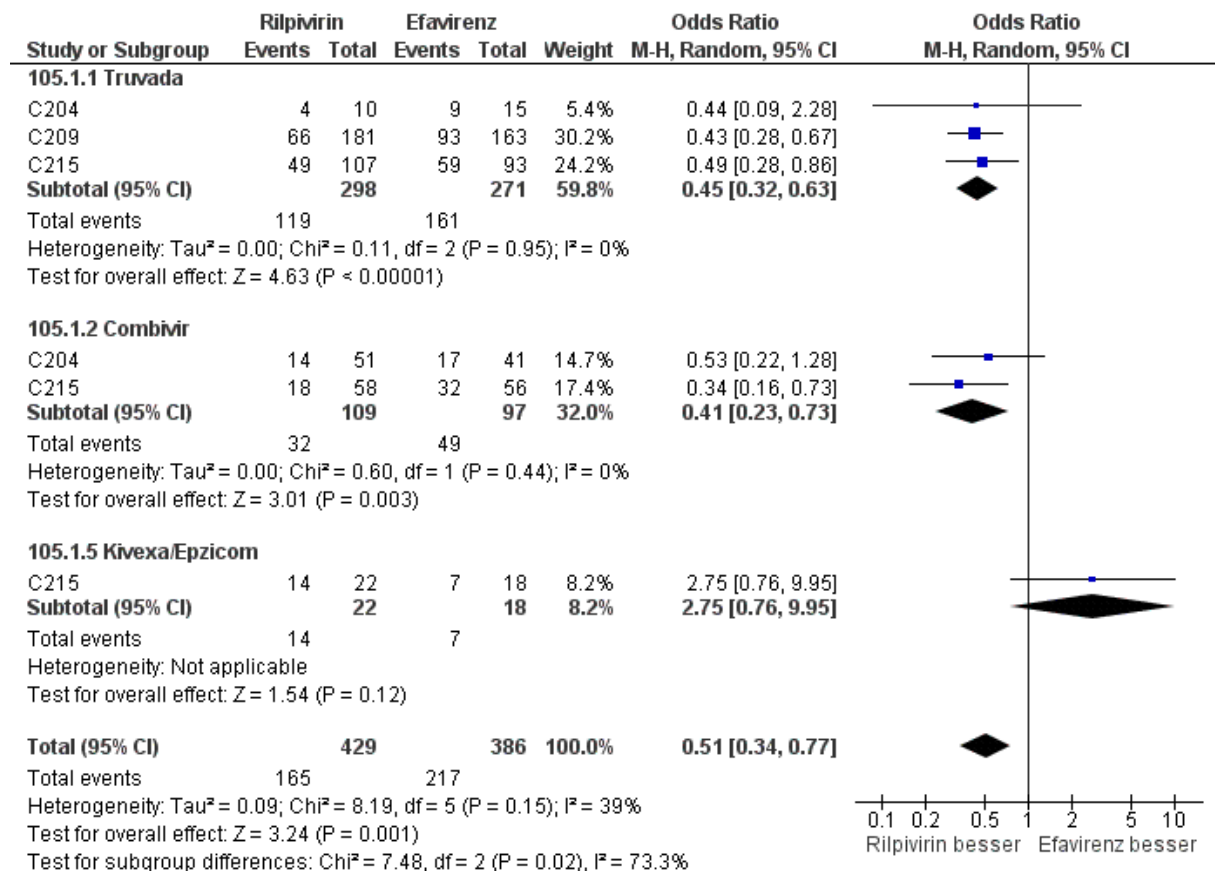


Abbildung 92: Meta-Analyse für „Neuropsychiatrische Ereignisse“ zu Woche 48 (*Odds Ratio*, REM), stratifiziert nach *Backbone*-Therapie, aus RCT; Rilpivirin versus Efavirenz (Zielpopulation)

4.3.1.3.2.5.19 Neurologische Ereignisse stratifiziert nach Alter (Zielpopulation)

Tabelle 4-103: „Neurologische Ereignisse“ zu Woche 48, stratifiziert nach Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Subgruppe	Rilpivirin			Efavirenz			Odds Ratio [95%-KI]	p-Wert
	Studie	N	ja (%)	nein (%)	N	ja (%)		
<55 Jahre								
C204	59	14 (23,7)	45 (76,3)	54	22 (40,7)	32 (59,3)	0,45 [0,20; 1,02]	0,0547
C209	171	41 (24,0)	130 (76,0)	157	72 (45,9)	85 (54,1)	0,37 [0,23; 0,60]	0,0000
C215	172	54 (31,4)	118 (68,6)	157	80 (51,0)	77 (49,0)	0,44 [0,28; 0,69]	0,0003
≥55 Jahre								
C204	2	0 (0,0)	2 (100,0)	2	0 (0,0)	2 (100,0)	n.b.	n.b.
C209	10	3 (30,0)	7 (70,0)	6	0 (0,0)	6 (100,0)	6,07 [0,26; 140,70]	0,2610
C215	2	1 (50,0)	1 (50,0)	1	0 (0,0)	1 (100,0)	3,00 [0,06; 151,19]	0,5828

Subgruppe	Rilpivirin			Efavirenz			Odds Ratio [95%-KI]	p-Wert
	Studie	N	ja (%)	nein (%)	N	ja (%)		
Fehlende Werte								
C215	13	4 (30,8)	9 (69,2)	9	5 (55,6)	4 (44,4)	-	-

n.b. = nicht berechenbar

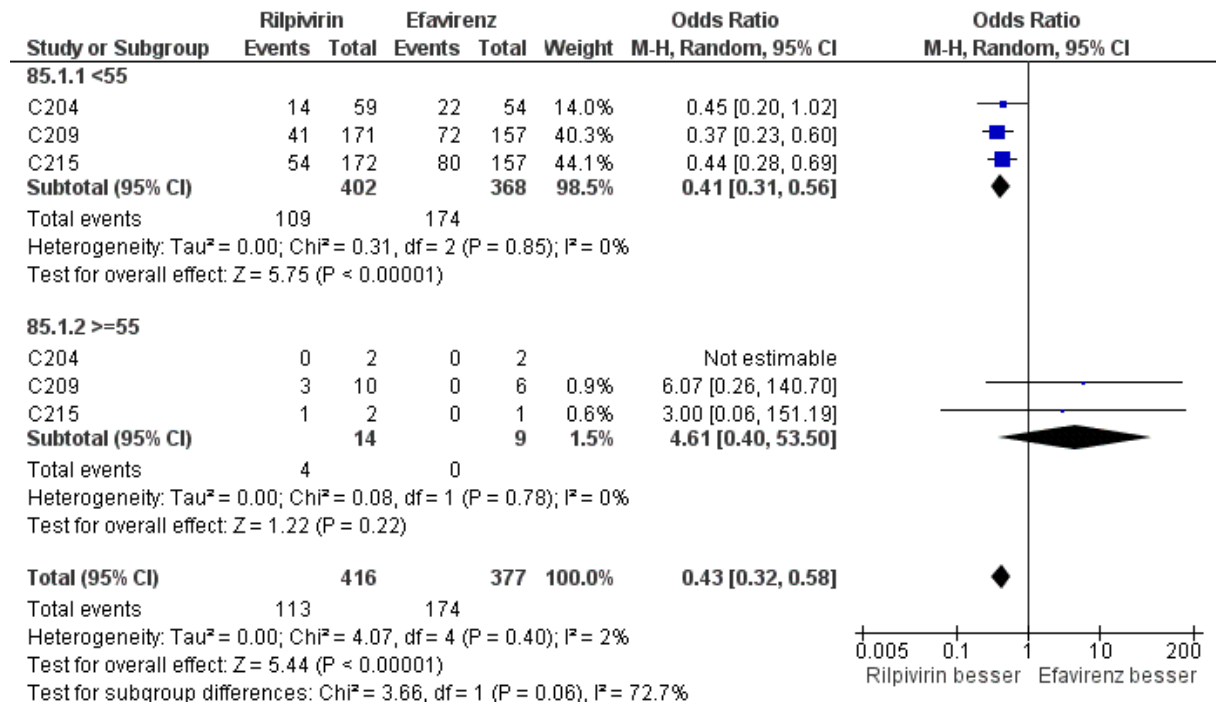


Abbildung 93: Meta-Analyse für „Neurologische Ereignisse“ zu Woche 48 (Odds Ratio, REM), stratifiziert nach Alter, aus RCT; Rilpivirin versus Efavirenz (Zielpopulation)

4.3.1.3.2.5.20 Neurologische Ereignisse stratifiziert nach Geschlecht (Zielpopulation)

Tabelle 4-104: „Neurologische Ereignisse“ zu Woche 48, stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Subgruppe	Rilpivirin			Efavirenz			Odds Ratio [95%-KI]	p-Wert
	Studie	N	ja (%)	nein (%)	N	ja (%)		
Männlich								
C204	40	8 (20,0)	32 (80,0)	40	16 (40,0)	24 (60,0)	0,38 [0,14; 1,02]	0,0546
C209	132	35 (26,5)	97 (73,5)	127	60 (47,2)	67 (52,8)	0,40 [0,24; 0,68]	0,0006
C215	128	41 (32,0)	87 (68,0)	112	54 (48,2)	58 (51,8)	0,51 [0,30; 0,86]	0,0110
Weiblich								
C204	21	6 (28,6)	15 (71,4)	16	6 (37,5)	10 (62,5)	0,67 [0,17; 2,67]	0,5664
C209	49	9 (18,4)	40 (81,6)	36	12 (33,3)	24 (66,7)	0,45 [0,17; 1,23]	0,1181

Subgruppe	Rilpivirin			Efavirenz			Odds Ratio [95%-KI]	p-Wert
	Studie	N	ja (%)	nein (%)	N	ja (%)		
C215	59	18 (30,5)	41 (69,5)	55	31 (56,4)	24 (43,6)	0,34 [0,16; 0,73]	0,0059

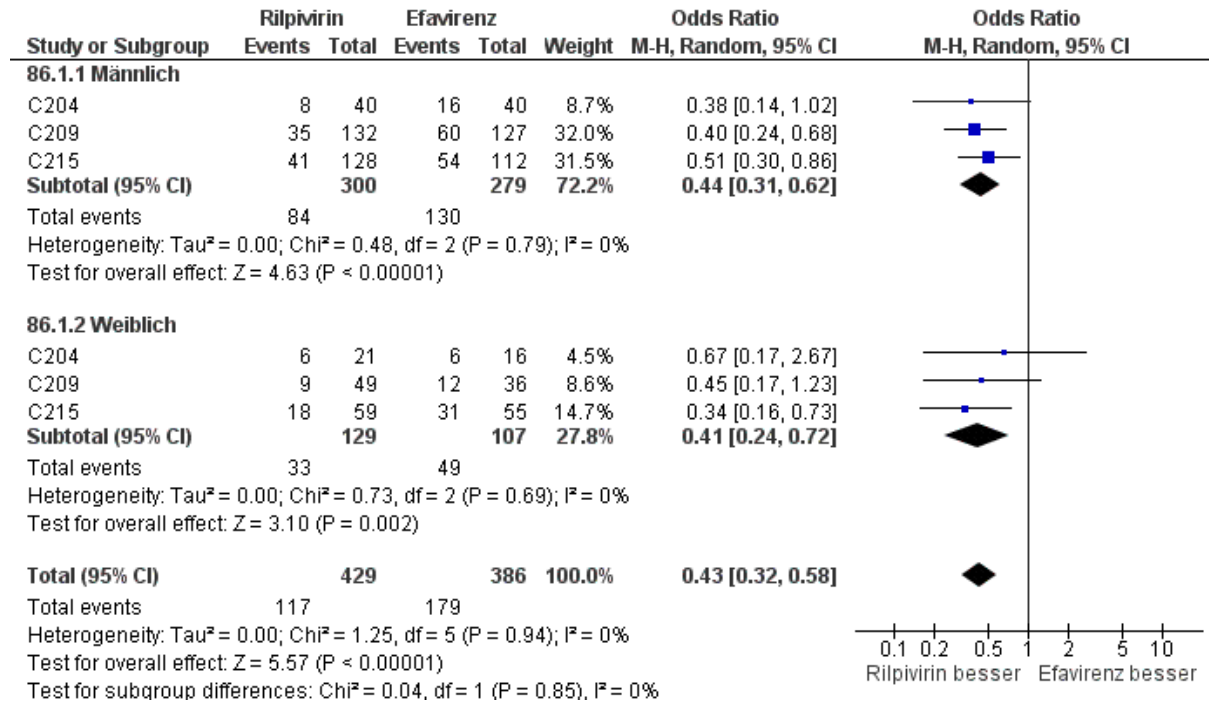


Abbildung 94: Meta-Analyse für „Neurologische Ereignisse“ zu Woche 48 (Odds Ratio, REM), stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT; Rilpivirin versus Efavirenz (Zielpopulation)

4.3.1.3.2.5.21 Neurologische Ereignisse stratifiziert nach Backbone-Therapie (Zielpopulation)

Tabelle 4-105: „Neurologische Ereignisse“ zu Woche 48, stratifiziert nach Backbone-Therapie, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Subgruppe	Rilpivirin			Efavirenz			Odds Ratio [95%-KI]	p-Wert
	Studie	N	ja (%)	nein (%)	N	ja (%)		
Truvada								
C204	10	2 (20,0)	8 (80,0)	15	7 (46,7)	8 (53,3)	0,29 [0,04; 1,82]	0.1849
C209	181	44 (24,3)	137 (75,7)	163	72 (44,2)	91 (55,8)	0,41 [0,26; 0,64]	0.0001
C215	107	36 (33,6)	71 (66,4)	93	50 (53,8)	43 (46,2)	0,44 [0,25; 0,77]	0.0044
Combivir								
C204	51	12 (23,5)	39 (76,5)	41	15 (36,6)	26 (63,4)	0,53 [0,22; 1,32]	0.1743
C209	-	-	-	-	-	-	-	-
C215	58	16 (27,6)	42 (72,4)	56	28 (50,0)	28 (50,0)	0,38 [0,17; 0,83]	0.0151

Subgruppe	Rilpivirin			Efavirenz			Odds Ratio [95%-KI]	p-Wert
	Studie	N	ja (%)	nein (%)	N	ja (%)		
Kivexa/Epzicom								
C204	-	-	-	-	-	-	-	-
C209	-	-	-	-	-	-	-	-
C215	22	7 (31,8)	15 (68,2)	18	7 (38,9)	11 (61,1)	0,73 [0,20; 2,70]	0.6413

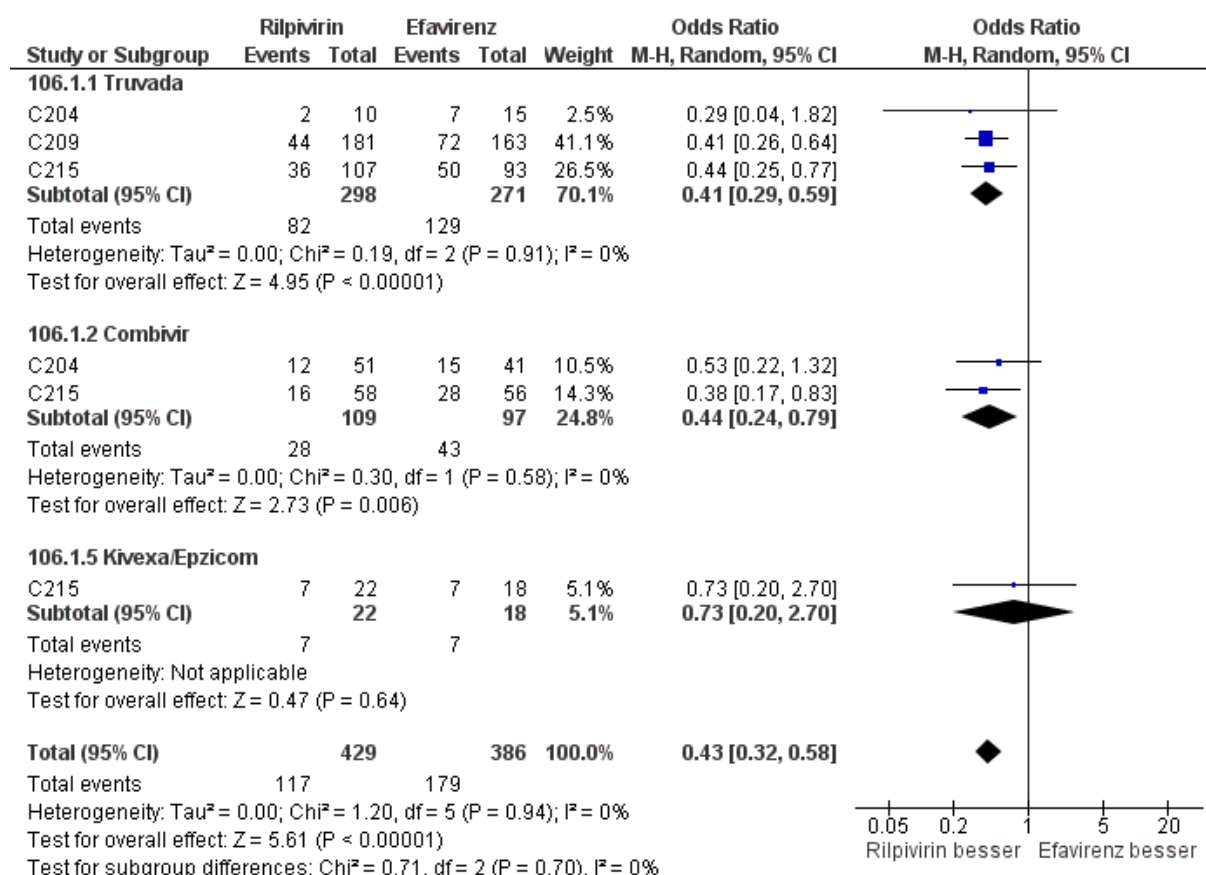


Abbildung 95: Meta-Analyse für „Neurologische Ereignisse“ zu Woche 48 (Odds Ratio, REM), stratifiziert nach Backbone-Therapie, aus RCT; Rilpivirin versus Efavirenz (Zielpopulation)

4.3.1.3.2.5.22 Psychiatrische Ereignisse stratifiziert nach Alter (Zielpopulation)

Tabelle 4-106: „Psychiatrische Ereignisse“ zu Woche 48, stratifiziert nach Alter, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Subgruppe	Rilpivirin			Efavirenz			Odds Ratio [95%-KI]	p-Wert
	Studie	N	ja (%)	nein (%)	N	ja (%)		
<55 Jahre								

Subgruppe	Rilpivirin			Efavirenz			Odds Ratio [95%-KI]	p-Wert
	Studie	N	ja (%)	nein (%)	N	ja (%)		
C204	59	7 (11,9)	52 (88,1)	54	8 (14,8)	46 (85,2)	0,77 [0,26; 2,30]	0.6449
C209	171	39 (22,8)	132 (77,2)	157	52 (33,1)	105 (66,9)	0,60 [0,37; 0,97]	0.0380
C215	172	44 (25,6)	128 (74,4)	157	35 (22,3)	122 (77,7)	1,20 [0,72; 1,99]	0.4858
≥55 Jahre								
C204	2	1 (50,0)	1 (50,0)	2	0 (0,0)	2 (100,0)	5,00 [0,11; 220,62]	0.4049
C209	10	2 (20,0)	8 (80,0)	6	2 (33,3)	4 (66,7)	0,50 [0,05; 4,98]	0.5544
C215	2	1 (50,0)	1 (50,0)	1	0 (0,0)	1 (100,0)	3,00 [0,06; 151,19]	0.5828
Fehlende Werte								
C215	13	1 (7,7)	12 (92,3)	9	3 (33,3)	6 (66,7)	-	-

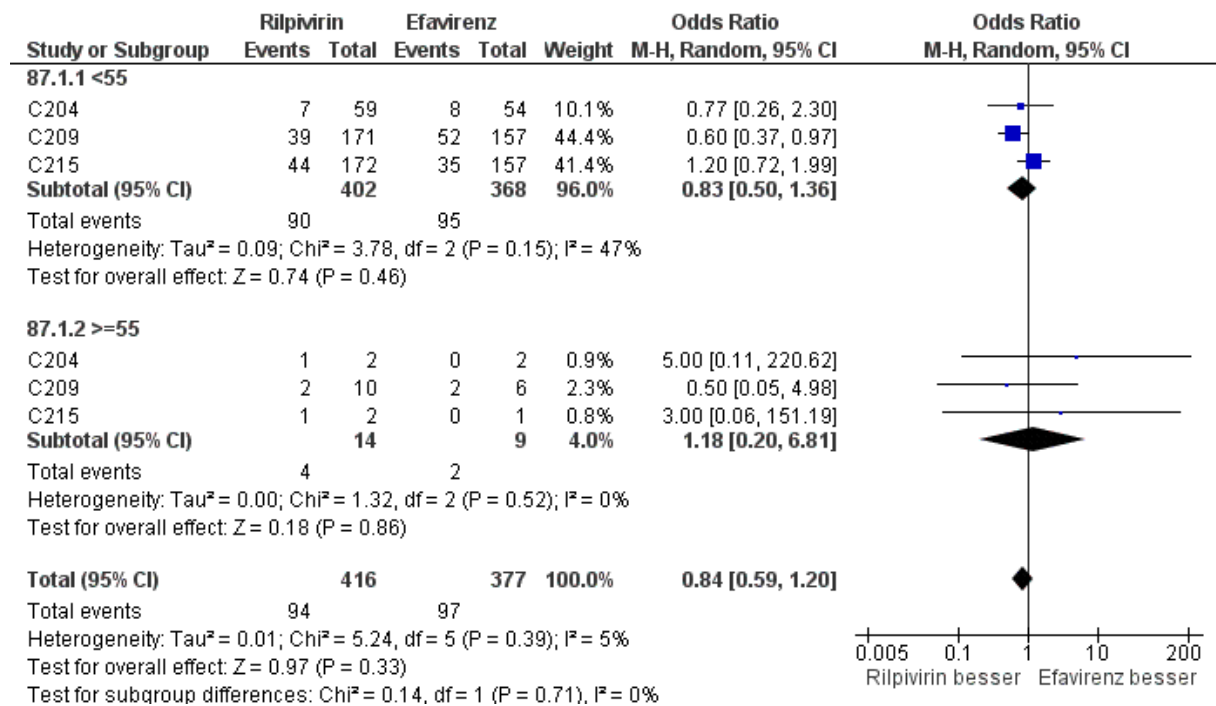


Abbildung 96: Meta-Analyse für „Psychiatrische Ereignisse“ zu Woche 48 (Odds Ratio, REM), stratifiziert nach Alter, aus RCT; Rilpivirin versus Efavirenz (Zielpopulation)

4.3.1.3.2.5.23 Psychiatrische Ereignisse stratifiziert nach Geschlecht (Zielpopulation)

Tabelle 4-107: „Psychiatrische Ereignisse“ zu Woche 48, stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Subgruppe	Rilpivirin			Efavirenz			Odds Ratio [95%-KI]	p-Wert
	Studie	N	ja (%)	nein (%)	N	ja (%)		
Männlich								

Subgruppe	Rilpivirin			Efavirenz			Odds Ratio [95%-KI]	p-Wert
	Studie	N	ja (%)	nein (%)	N	ja (%)		
C204	40	7 (17,5)	33 (82,5)	40	6 (15,0)	34 (85,0)	1,20 [0,37; 3,95]	0,7620
C209	132	34 (25,8)	98 (74,2)	127	45 (35,4)	82 (64,6)	0,63 [0,37; 1,08]	0,0919
C215	128	34 (26,6)	94 (73,4)	112	30 (26,8)	82 (73,2)	0,99 [0,56; 1,75]	0,9689
Weiblich								
C204	21	1 (4,8)	20 (95,2)	16	2 (12,5)	14 (87,5)	0,35 [0,03; 4,25]	0,4097
C209	49	7 (14,3)	42 (85,7)	36	9 (25,0)	27 (75,0)	0,50 [0,17; 1,50]	0,2167
C215	59	12 (20,3)	47 (79,7)	55	8 (14,5)	47 (85,5)	1,50 [0,56; 4,00]	0,4182

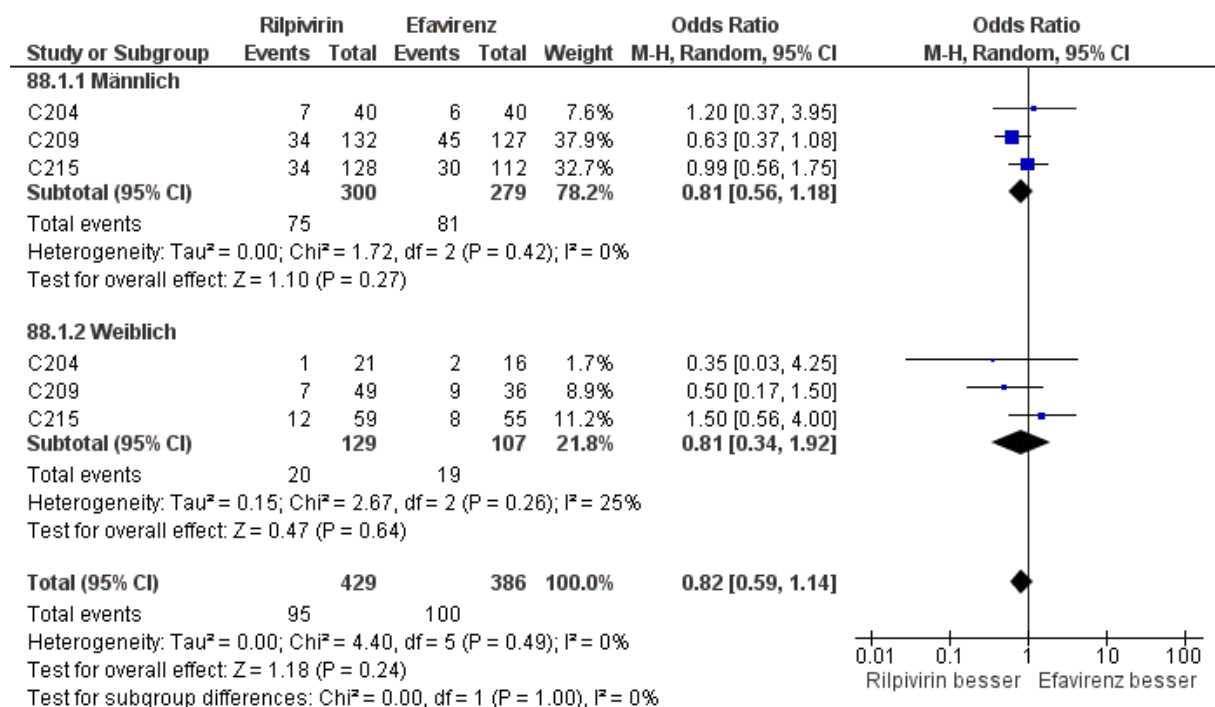


Abbildung 97: Meta-Analyse für „Psychiatrische Ereignisse“ zu Woche 48 (Odds Ratio, REM), stratifiziert nach Geschlecht, aus RCT; Rilpivirin versus Efavirenz (Zielpopulation)

4.3.1.3.2.5.24 Psychiatrische Ereignisse stratifiziert nach Backbone-Therapie (Zielpopulation)

Tabelle 4-108: „Psychiatrische Ereignisse“ zu Woche 48, stratifiziert nach Backbone-Therapie, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation)

Subgruppe	Rilpivirin			Efavirenz			Odds Ratio [95%-KI]	p-Wert
	Studie	N	ja (%)	nein (%)	N	ja (%)		
Truvada								
C204	10	3 (30,0)	7 (70,0)	15	4 (26,7)	11 (73,3)	1,18 [0,20; 6,93]	0,8558
C209	181	41 (22,7)	140 (77,3)	163	54 (33,1)	109 (66,9)	0,59 [0,37; 0,95]	0,0308

C215	107	27 (25,2)	80 (74,8)	93	24 (25,8)	69 (74,2)	0,97 [0,51; 1,84]	0,9261
Combivir								
C204	51	5 (9,8)	46 (90,2)	41	4 (9,8)	37 (90,2)	1,01 [0,25; 4,01]	0,9939
C209	-	-	-	-	-	-	-	-
C215	58	7 (12,1)	51 (87,9)	56	11 (19,6)	45 (80,4)	0,56 [0,20; 1,57]	0,2716
Kivexa/Epzicom								
C204	-	-	-	-	-	-	-	-
C209	-	-	-	-	-	-	-	-
C215	22	12 (54,5)	10 (45,5)	18	3 (16,7)	15 (83,3)	6,00 [1,34; 26,81]	0,0190

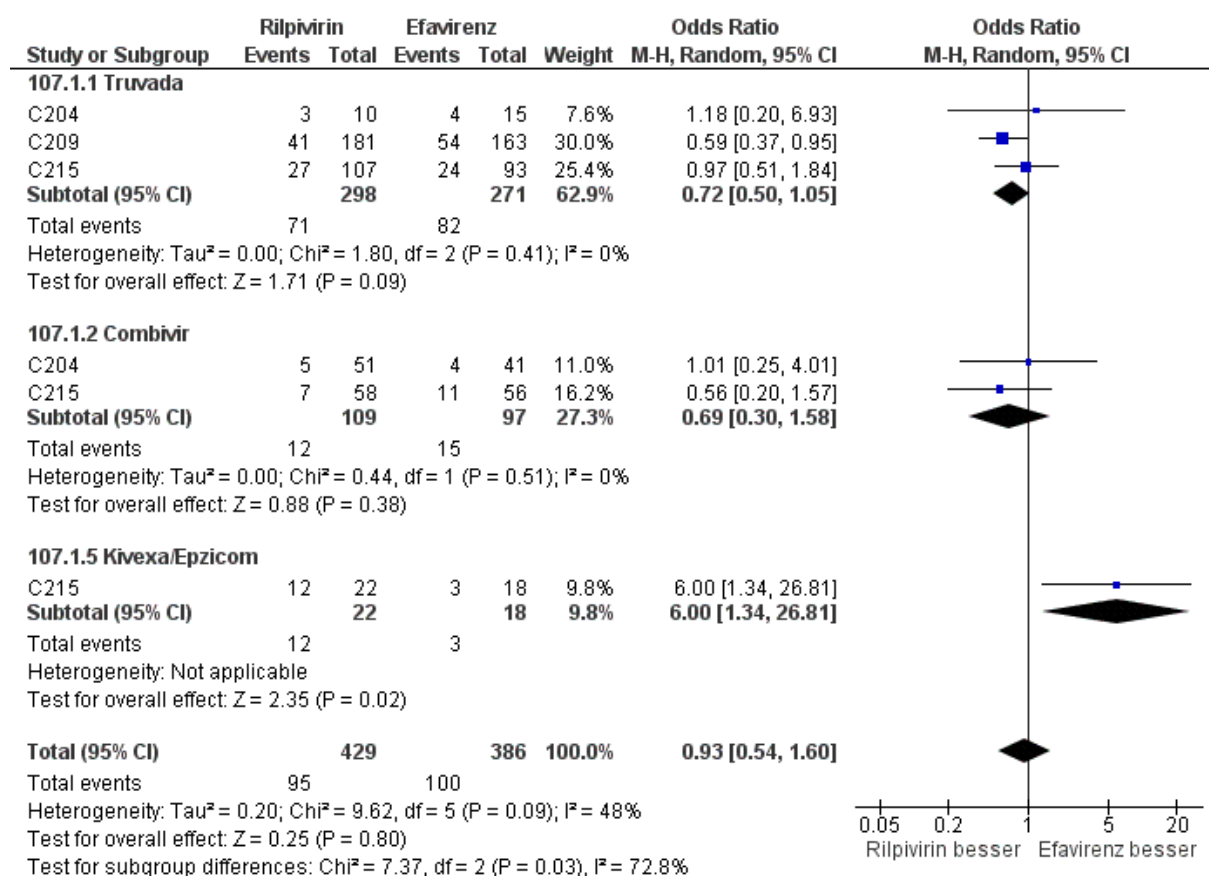


Abbildung 98: Meta-Analyse für „Psychiatrische Ereignisse“ zu Woche 48 (*Odds Ratio*, REM), stratifiziert nach *Backbone*-Therapie, aus RCT; Rilpivirin versus Efavirenz (Zielpopulation)

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und

Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

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

Die in diesem Dossier dargestellten Analysen zeigen den positiven Effekt und Nutzen von Rilpivirin für antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten mit einer HIV-1 Infektion, die eine Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml aufweisen. Der Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels Rilpivirin wird aus drei direkt aktivkontrollierten RCT, welche Rilpivirin der zweckmäßigen Vergleichstherapie Efavirenz gegenüberstellen, abgeleitet. Beide hier betrachteten Arzneimittel, Rilpivirin und Efavirenz, werden in Kombination mit einer *Backbone*-Therapie verabreicht, die aus jeweils zwei Arzneimitteln der Klasse N(t)RTI besteht.

Die für die Zusatznutzenbewertung primären Ergebnisse ergeben sich aus den Subgruppenanalysen der Patienten der Zielpopulation gemäß Zulassung (Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL). Die Einschränkung auf die Zielpopulation erfolgte im Zulassungsprozess, die Originalstudien hatten auch Patienten mit höherer Viruslast eingeschlossen. Somit basiert die Zusatznutzenbewertung auf Subgruppenergebnissen, die den Zulassungsstatus reflektieren. Um ein umfassendes Bild zu präsentieren wurden im Dossier neben den Ergebnissen der Zielpopulation auch die der ursprünglichen Studienpopulation (Gesamtpopulation) berichtet.

Der Zusatznutzen von Rilpivirin wurde dabei anhand folgender patientenrelevanter Endpunkte gemessen: „Virologisches Ansprechen“ (Absinken der Viruslast unter Nachweisgrenze), „Virologisches Versagen (Wirksamkeit)“ (Wiederanstieg der Viruslast nach Ansprechen oder kein Erreichen des Ansprechens), „Virologisches Versagen (Resistenzen)“, „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ (SF-36v2) und „Unerwünschte Ereignisse“.

a) Virologisches Ansprechen

Basierend auf der Gesamtpopulation, konnte nach 48 Wochen kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Wirksamkeit zwischen den beiden Behandlungen festgestellt werden (OR [95%-KI]: 0,89 [0,68; 1,16]). Dieses Ergebnis wurde nach 96 Wochen Behandlung bestätigt. **Bei Betrachtung der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels Rilpivirin zu Woche 48 konnte allerdings eine statistisch eindeutig signifikante Überlegenheit von Rilpivirin gegenüber Efavirenz beobachtet werden (OR [95%-KI]: 0,61 [0,40; 0,91]).** Diese Ergebnisse wurden durch Sensitivitätsanalysen (FEM statt REM und Ausschluss der als erhöht verzerrt bewerteten Studie C204) bestätigt. Somit ist der Zusatznutzen von Rilpivirin gegenüber Efavirenz bezüglich „Virologisches Ansprechen“ in der zulassungsrelevanten Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels belegt.

Subgruppenanalysen, basierend auf der Gesamtpopulation, bestätigen die bessere Wirksamkeit von Rilpivirin hinsichtlich des Virologischen Ansprechens in der Zielpopulation (OR [95%-KI] der Gruppen „ ≤ 100.000 Kopien/mL“, „ $> 100.000 - \leq 300.000$ Kopien/mL“ und „ > 300.000 Kopien/mL“: 0,61 [0,40; 0,91], 1,31 [0,81; 2,14] und 1,21 [0,70; 2,07], Interaktionstest: $p=0,03$; $I^2=71,6\%$). Eine weitere Subgruppenanalyse, welche nach *Backbone*-Therapie stratifizierte, zeigte keine unterschiedlichen Effekte zwischen den drei verschiedenen *Backbone*-Therapien (Interaktionstest: $p=0,45$; $I^2=0\%$).

Basierend auf der Zielpopulation wurden Subgruppenanalysen, stratifiziert nach Alter, Geschlecht und *Backbone* Therapie, durchgeführt. Es ergab sich kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten. Stratifiziert nach Geschlecht ergab sich ein Hinweis für unterschiedliche Effekte zwischen Männern und Frauen; während männliche Patienten unter Ripivirin hinsichtlich des virologischen Ansprechens einen statistisch signifikanten Vorteil hatten, war der Anteil der Patientinnen mit virologischem Ansprechen in beiden Behandlungsgruppen gleich (OR [95%-KI] der Gruppen „männlich“ und „weiblich“: 0,45 [0,27; 0,74], 1,08 [0,52; 2,24]). Hinsichtlich der *Backbone* Therapie ergab sich kein Hinweis auf eine Interaktion.

b) Virologisches Versagen (Wirksamkeit)

Die Gegenüberstellung der Meta-Analyse, basierend auf der Gesamtpopulation und auf der Zielpopulation, zeigt eine Überlegenheit von Efavirenz bei Betrachtung der Gesamtpopulation (OR [95%-KI]: 1,90 [1,20; 3,02]) hinsichtlich dem „Virologisches Versagen (Wirksamkeit)“ zu Woche 48. Nach 96 Wochen Behandlungsdauer lässt sich kein interpretierbarer Gesamtschätzer berechnen. **Beschränkt man sich hier allerdings auf die Zielpopulation von Rilpivirin, lässt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen Rilpivirin und Efavirenz, hinsichtlich der Anzahl an Patienten die „Virologisches Versagen (Wirksamkeit)“ aufwiesen, mehr nachweisen (OR [95%-KI]: 1,09 [0,52; 2,27]).** Sensitivitätsanalysen (FEM statt REM und Ausschluss der als erhöht verzerrt bewerteten Studie C204) bestätigen diese Ergebnisse. Eine Äquivalenz von Rilpivirin zu Efavirenz hinsichtlich „Virologisches Versagen (Wirksamkeit)“ in der Zielpopulation ist somit belegt.

Basierend auf der Zielpopulation wurden für „Virologisches Versagen (Wirksamkeit)“ Subgruppenanalysen, stratifiziert nach Alter, *Backbone*-Therapie und Geschlecht, durchgeführt. Es ergaben sich in keinem Fall unterschiedliche Effekte der Subgruppen. Für das zu bewertende Arzneimittel Rilpivirin gibt es also in der Zielpopulation keine weiteren Einschränkungen der Population für die eine bessere Wirksamkeit, gemessen durch „Virologisches Versagen (Wirksamkeit)“, gefunden wurde.

c) Virologisches Versagen (Resistenzen)

Der Endpunkt wurde aufgespalten in „Virologisches Versagen (Resistenzen)“ (Anzahl Patienten die virologisch versagten und in die Definition der Resistenzanalyse gefallen sind), „Patienten mit RT-Mutationen“ (Anzahl Patienten in deren Proben RT-Mutationen gefunden

wurden), „NNRTI RAMs (erweitert)“ (Anzahl Patienten in deren Proben NNRTI RAMs gefunden wurde) und „N(t)RTI RAMs (IAS-USA)“ (Anzahl an Patienten in deren Proben N(t)RTI RAMs gefunden wurden). Dabei gilt zu beachten, dass alle diese Endpunkte, bis auf „Virologisches Ansprechen (Resistenzen)“, auf der Anzahl an Patienten basieren, für die genotypische Daten verfügbar waren.

Hinsichtlich „Virologisches Versagen (Resistenzen)“ zu Woche 48, zeigt Efavirenz, auf Grundlage der Gesamtpopulation, einen statistisch knapp signifikanten Vorteil gegenüber Rilpivirin (OR [95%-KI]: 1,89 [1,03; 3,48]). Nach weiteren 48 Wochen Behandlung ergibt sich ein sehr ähnliches Bild. **Wenn man sich auf die Zielpopulation beschränkt, für welche das zu bewertende Arzneimittel Rilpivirin zugelassen ist, kann kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungen hinsichtlich „Virologisches Versagen (Resistenzen)“ beobachtet werden (OR [95%-KI]: 1,03 [0,36; 2,98]).** Aufgrund erhöhter Heterogenität in den Daten kann hier kein Beleg oder Hinweis basierend auf einem Gesamtschätzer abgeleitet werden.

Basierend auf der Zielpopulation wurden Subgruppenanalysen für „Virologisches Versagen (Resistenzen)“, stratifiziert nach Alter, *Backbone*-Therapie und Geschlecht, durchgeführt. Es ergaben sich in keinem Fall unterschiedliche Effekte der Subgruppen für Alter und Geschlecht. Der Interaktionstest für die *Backbone*-Therapie ergibt ein statistisch signifikantes Ergebnis (Interaktionstest: $p=0,11$; $I^2=55,6\%$). Die Gesamtschätzer für die *Backbone*-Therapie Subgruppen sind: OR [95%-KI] für Truvada: 1,73 [0,76; 3,97], OR [95%-KI] für Combivir: 0,18 [0,02; 1,58] und OR [95%-KI] für Kivexa/Epzicom: 0,38 [0,03; 4,58]. Daher gibt es hier einen Hinweis auf Effektmodifikation durch die *Backbone*-Therapie.

Basierend auf der Gesamtpopulation gibt es hinsichtlich der Anzahl an „Patienten mit RT-Mutationen“ zu Woche 48 keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungen Rilpivirin und Efavirenz (OR [95%-KI]: 1,75 [0,68; 4,51]). Zu Woche 96, an der ein noch kleinerer Behandlungsunterschied (OR [95%-KI]: 0,94 [0,42; 2,07]) berechnet werden konnte, bestätigt sich dieses Ergebnis. Bei Beschränkung auf die Zielpopulation ergibt sich ein sehr ähnliches Bild (OR [95%-KI]: 1,07 [0,20; 5,59]). Das bedeutet, dass sich die beiden Behandlungen, hinsichtlich der Entwicklung Resistenz-assoziiierter Mutationen des Typs N(t)RTI oder NNRTI, nicht voneinander unterscheiden.

Subgruppenanalysen nach Alter und Geschlecht waren aufgrund der Datenlage nicht durchführbar. Es ergaben sich keine Hinweise für eine Interaktion durch die *Backbone*-Therapie.

Bei Betrachtung der Gesamtpopulation kann kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen hinsichtlich der Anzahl an Patienten mit „NNRTI RAMs (erweitert)“ zu Woche 48 festgestellt werden (OR [95%-KI]: 1,38 [0,55; 3,48]). Zu Woche 96 lässt sich ein ähnliches Ergebnis feststellen. **Auch auf Basis der Zielpopulation lässt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der Vergleichstherapie hinsichtlich der Anzahl an Patienten mit „NNRTI RAMs (erweitert)“ feststellen (OR [95%-KI]: 0,92 [0,18; 4,75]).** Eine Sensitivitätsanalyse

bestätigt die Robustheit des Ergebnisses. Die Äquivalenz von Rilpivirin und Efavirenz, die Anzahl an Patienten mit „NNRTI RAMs (erweitert)“ betreffend, ist somit für die Zielpopulation belegt.

Basierend auf der Zielpopulation wurden Subgruppenanalysen für „NNRTI RAMs (erweitert)“, stratifiziert nach Alter, *Backbone*-Therapie und Geschlecht, durchgeführt. Für Alter und Geschlecht waren aufgrund der Datenlage keine Meta-Analysen durchführbar. Es ergaben sich keine unterschiedlichen Effekte der Subgruppen der *Backbone*-Therapie.

Bei der Anzahl an Patienten die „N(t)RTI RAMs (IAS-USA)“ aufwiesen, ist Efavirenz, basierend auf der Gesamtpopulation, dem zu bewertenden Arzneimittel Rilpivirin überlegen (OR [95%-KI]: 4,30 [1,63; 11,33]). Dieses Ergebnis ist sowohl nach 48 Wochen als auch nach 96 Wochen Behandlungsdauer zu beobachten. **Stützt man sich hier allerdings nur auf die Zielpopulation, ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen hinsichtlich der Anzahl an Patienten mit „N(t)RTI RAMs (IAS-USA)“ zu erkennen (OR [95%-KI]: 3,76 [0,51; 27,53]).** Eine Sensitivitätsanalyse bestätigt das Ergebnis. In der Zielpopulation ist damit die Äquivalenz von Rilpivirin zu Efavirenz, hinsichtlich der Anzahl an Patienten die „N(t)RTI RAMs (IAS-USA)“ entwickeln, belegt.

Basierend auf der Zielpopulation wurden Subgruppenanalysen für „N(t)RTI RAMs (IAS-USA)“, stratifiziert nach Alter, *Backbone*-Therapie und Geschlecht, durchgeführt. Für das Alter war aufgrund der Datenlage keine Subgruppenanalyse durchführbar. Für die *Backbone*-Therapie oder das Geschlecht ergaben sich in keinem Fall unterschiedliche Effekte der Subgruppen.

Allgemein kann hier, basierend auf der Zielpopulation, von einer äquivalenten Wirksamkeit des zu bewertenden Arzneimittels Rilpivirin zu Efavirenz hinsichtlich der Entwicklung Resistenz-assoziiertter Mutationen ausgegangen werden, da bei keinem Endpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen festgestellt werden konnte.

d) Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)

Basierend auf der Gesamtpopulation konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen hinsichtlich der Verbesserung der „Gesundheitsbezogenen Lebensqualität“, mittels PCS gemessen, festgestellt werden (Mittelwertdifferenz (MD) [95%-KI]: -0,44 [-2,10; 1,23]). **Auch mit der Zielpopulation als Datengrundlage ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen hinsichtlich der physischen Komponente PCS (MD [95%-KI]: -0,97 [-2,54; 0,59]).** Eine Sensitivitätsanalyse (FEM statt REM) bestätigt die Robustheit des Ergebnisses. Somit ist die Äquivalenz von Rilpivirin zu Efavirenz hinsichtlich der „Gesundheitsbezogenen Lebensqualität“, gemessen durch das PCS, in der Zielpopulation belegt.

Hinsichtlich der mentalen Komponente ergab sich, basierend auf der Gesamtpopulation, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (MD [95%-KI]: -0,13 [-1,46; 120]). **Auch bei Betrachtung der Zielpopulation besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlung bezüglich der MCS (MD [95%-KI]: -1,34 [-3,39; 0,71]).** Eine Sensitivitätsanalyse (FEM statt REM) bestätigt die Robustheit der Ergebnisse. Eine Äquivalenz von Rilpivirin zu Efavirenz hinsichtlich der „Gesundheitsbezogenen Lebensqualität“, gemessen durch das MCS, ist somit für die Zielpopulation belegt.

Basierend auf der Zielpopulation wurden Subgruppenanalysen für PCS, stratifiziert nach Alter, *Backbone*-Therapie und Geschlecht, durchgeführt. Es ergaben sich in keinem Fall unterschiedliche Effekte der Subgruppen.

e) Unerwünschte Ereignisse

Hinsichtlich der „Gesamtrate unerwünschter Ereignisse“ liegt, basierend auf der Gesamtpopulation, ein statistisch knapp nicht signifikanter Unterschied zwischen Rilpivirin und Efavirenz zu Woche 48 vor (OR [95%-KI]: 0,70 [0,48; 1,02]). Bei Anwendung eines *Fixed-Effect*-Modells wird dieser Unterschied statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 0,70 [0,49; 0,99]). Nach 96 Wochen Behandlungsdauer bleibt der Unterschied zwischen den beiden Behandlungen weiterhin knapp unsignifikant. **Beschränkt man sich hier auf die Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels Rilpivirin, ist auch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen erkennbar (OR [95%-KI]: 1,13 [0,73; 1,75]).** Sensitivitätsanalysen (FEM statt REM und Ausschluss der als erhöht verzerrt bewerteten Studie C204) bestätigen die Robustheit des Ergebnisses. Damit ist eine Äquivalenz von Rilpivirin zu Efavirenz hinsichtlich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse in der Zielpopulation belegt.

Basierend auf der Zielpopulation wurden Subgruppenanalysen für die „Gesamtrate unerwünschter Ereignisse“, stratifiziert nach Alter, *Backbone*-Therapie und Geschlecht, durchgeführt. In keinem Fall ergaben sich unterschiedliche Effekte der Subgruppen.

Die Anzahl an Patienten, die bis Woche 48 „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ erlebt haben, unterscheidet sich zwischen den beiden Behandlungen statistisch nicht signifikant, wenn die Gesamtpopulation betrachtet wird (OR [95%-KI]: 0,85 [0,58; 1,24]). Und auch nach 96 Wochen Behandlungsdauer ändert sich dieser Zustand nicht. **Stützt man sich hier nur auf die Zielpopulation, kann ein ähnlicher Unterschied beobachtet werden (OR [95%-KI]: 0,80 [0,46; 1,39]), welcher auch keine statistische Signifikanz anzeigt.** Sensitivitätsanalysen (FEM statt REM und Ausschluss der als erhöht verzerrt bewerteten Studie C204) bestätigen die Robustheit der Ergebnisse. Aufgrund erhöhter Heterogenität unter Ausschluss der als erhöht verzerrt bewerteten Studie C204 kann auf dieser Basis kein für die Nutzenbewertung relevanter Schluss gezogen werden. Die einzelnen Studienergebnisse legen allerdings nahe, dass der Nutzen von Rilpivirin hinsichtlich des Auftretens „Schwerwiegender unerwünschter Ereignisse“, in der Zielpopulation zumindest nicht geringer ist als der Nutzen von Efavirenz.

Basierend auf der Zielpopulation wurden Subgruppenanalysen für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“, stratifiziert nach Alter, *Backbone*-Therapie und Geschlecht, durchgeführt. In keinem Fall ergaben sich unterschiedliche Effekte der Subgruppen.

Hinsichtlich der Anzahl an Patienten die aufgrund unerwünschter Ereignisse die Studie abgebrochen haben, unterscheiden sich die beiden Behandlungen zu Woche 48 nicht statistisch signifikant voneinander, wenn die Gesamtpopulation betrachtet wird (OR [95%-KI]: 0,52 [0,26; 1,05]). Bei Ausschluss der als erhöht verzerrt bewerteten Studie C204 allerdings, wird dieser Unterschied statistisch signifikant zugunsten von Rilpivirin (OR [95%-KI]: 0,42 [0,20; 0,85]). Nach 96 Wochen Behandlungsdauer wird der Unterschied zwischen Rilpivirin und Efavirenz hinsichtlich der Anzahl an „Studienabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse“ statistisch signifikant zugunsten von Rilpivirin, auch bei Berücksichtigung der Studie C204 (OR [95%-KI]: 0,54 [0,31; 0,93]). **Bei Einschränkung auf die Zielpopulation lässt sich keine statistische Signifikanz des Unterschieds zwischen den beiden Behandlungen feststellen (OR [95%-KI]: 0,89 [0,31; 2,54]).** Unter Ausschluss der als erhöht verzerrt bewerteten Studie C204 kann aufgrund der Heterogenität auf dieser Basis kein für die Nutzenbewertung relevanter Schluss gezogen werden. Die einzelnen Studienergebnisse legen allerdings nahe, dass der Nutzen von Rilpivirin, hinsichtlich der Anzahl an „Studienabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse“, in der Zielpopulation zumindest nicht geringer ist als der Nutzen von Efavirenz.

Basierend auf der Zielpopulation wurden Subgruppenanalysen für „Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse“, stratifiziert nach Alter, *Backbone*-Therapie und Geschlecht, durchgeführt. In keinem Fall ergaben sich unterschiedliche Effekte der Subgruppen.

Der Vergleich hinsichtlich des Auftretens unerwünschter Ereignisse, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und Studienabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse in der Zielpopulation, ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungen Rilpivirin und Efavirenz. Subgruppenanalysen zeigen, dass es keine Einschränkungen der Population aufgrund unterschiedlicher Sicherheit in bestimmten Subgruppen, gibt.

„Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ sind unerwünschte Ereignisse die z. B. aus Erfahrung besonders häufig in Zusammenhang mit ARV Medikamenten auftreten. Bezüglich der Anzahl der Patienten bei denen ein „Haut-Ereignis“ aufgetreten ist, liegt zu Woche 48 ein statistisch klar signifikanter Vorteil von Rilpivirin gegenüber Efavirenz vor, wenn die Gesamtpopulation betrachtet wird (OR [95%-KI]: 0,45 [0,34; 0,61]). **Dieser statistisch signifikante Unterschied besteht sowohl nach 96 Wochen Behandlungsdauer (OR [95%-KI]: 0,53 [0,42; 0,67]), sowie bei Einschränkung auf die Zielpopulation (OR [95%-KI]: 0,48 [0,25; 0,91]).** Allerdings ist das Ergebnis in der Zielpopulation aufgrund von erhöhter Heterogenität (Heterogenitätstest: $p=0,10$; $I^2=56\%$) nicht aussagekräftig. Da diese Heterogenität auch besteht wenn die als erhöht verzerrt bewertete Studie C204 aus der Analyse ausgeschlossen wird, kann auf dieser Basis kein für die Nutzenbewertung relevanter Schluss gezogen werden. Aufgrund der einzelnen Studienergebnisse kann allerdings davon ausgegangen werden dass der Nutzen von Rilpivirin in der Zielpopulation, hinsichtlich des

Auftretens von „Haut-Ereignissen“, nicht geringer ist als der Nutzen von Efavirenz. Dies wird auch dadurch nahe gelegt, dass in Studie C215 ein statistisch klar signifikanter Vorteil von Rilpivirin gegenüber Efavirenz berechnet wird.

Bei der Anzahl an Patienten, die das Ereignis „Hautausschläge“ erlebt haben, zeigt sich, basierend auf der Gesamtpopulation, ein statistisch deutlich signifikanter Vorteil von Rilpivirin gegenüber Efavirenz (OR [95%-KI]: 0,28 [0,18; 0,42]). Dieser bleibt auch nach 96 Wochen Behandlungsdauer (OR [95%-KI]: 0,35 [0,27; 0,46]) bestehen. **Auch basierend auf der Zielpopulation kann dieser statistisch signifikante Unterschied zwischen den beiden Behandlungen hinsichtlich dem Auftreten von „Hautausschlägen“ beobachtet werden (OR [95%-KI]: 0,25 [0,12; 0,53]).** Da dieser eindeutige Vorteil von Rilpivirin auch bestehen bleibt, wenn die als erhöht verzerrt bewertete Studie C204 ausgeschlossen wird (OR [95%-KI] unter Ausschluss der Studie C204: 0,25 [0,09; 0,72]), ist hiermit ein beträchtlicher Zusatznutzen von Rilpivirin gegenüber Efavirenz, hinsichtlich der Verringerung von Nebenwirkungen, welche besonderes häufig in Zusammenhang mit ARV-Medikamenten auftreten, belegt.

Auch für die Anzahl an Patienten die ein „Neuropsychiatrisches Ereignis“ erlebt haben, liegt der statistisch signifikante Unterschied eindeutig zugunsten von Rilpivirin vor (OR [95%-KI]: 0,44 [0,30; 0,62]), welcher sich nach 96 Wochen Behandlungsdauer bestätigt (OR [95%-KI]: 0,48 [0,37; 0,62]). **Betrachtet man hier die Zielpopulation besteht weiterhin ein statistisch signifikanter Vorteil von Rilpivirin gegenüber Efavirenz hinsichtlich der Anzahl an Patienten die „neuropsychiatrische Ereignisse“ erlebt haben (OR [95%-KI]: 0,48 [0,36; 0,64]).** Ein beträchtlicher Zusatznutzen von Rilpivirin gegenüber Efavirenz ist somit für das Auftreten von „neuropsychiatrischen Ereignissen“ in der Zielpopulation belegt.

Bei der Anzahl der Patienten, die „Neurologische Ereignisse“ erlebt haben, zeigt die Woche 48 Analyse einen statistisch deutlich signifikanten Vorteil von Rilpivirin gegenüber Efavirenz (OR [95%-KI]: 0,44 [0,35; 0,56]). Auch zu Woche 96 lässt sich diese starke Überlegenheit des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber Efavirenz beobachten (OR [95%-KI]: 0,45 [0,36; 0,57]). **Betrachtet man die Zielpopulation bestätigt sich dieser deutliche Vorteil von Rilpivirin gegenüber Efavirenz (OR [95%-KI]: 0,43 [0,32; 0,58]).** Ein beträchtlicher Zusatznutzen von Rilpivirin gegenüber Efavirenz ist somit für das Auftreten von „neurologischen Ereignissen“ in der Zielpopulation belegt.

Hinsichtlich der Anzahl der Patienten die „Psychiatrische Ereignisse“ erlebt haben, liegt zu Woche 48 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen vor (OR [95%-KI]: 0,78 [0,59; 1,04]). Auch nach 96 Wochen Behandlung (OR [95%-KI]: 0,82 [0,62; 1,07]) oder **durch Betrachtung der Zielpopulation (OR [95%-KI]: 0,82 [0,52; 1,28]) lässt sich keine statistische Signifikanz des Unterschied zwischen den beiden Behandlungen nachweisen.** Eine Äquivalenz von Rilpivirin zu Efavirenz ist somit für das Auftreten „psychiatrischer Ereignisse“ in der Zielpopulation belegt.

Basierend auf der Zielpopulation wurden Subgruppenanalysen, stratifiziert nach Alter, *Backbone*-Therapie und Geschlecht, durchgeführt. Die statistische Signifikanz des

Interaktionstests zu „Neuropsychiatrischen Ereignissen“ zeigt mit einem p-Wert von 0,02 einen Beleg für eine Effektmodifikation durch die *Backbone*-Therapie an (OR [95%-KI] für Truvada: 0,45 [0,32; 0,63], OR [95%-KI] für Combivir: 0,41 [0,23; 0,73] und OR [95%-KI] für Kivexa/Epzicom: 2,75 [0,76; 9,95]) (siehe Abbildung 92). Auch bei „Psychiatrischen Ereignissen“ zeigt die statistische Signifikanz ($p=0,03$) des Interaktionstest einen Beleg für eine Effektmodifikation durch die *Backbone*-Therapie an (OR [95%-KI] für Truvada: 0,72 [0,50; 1,05], OR [95%-KI] für Combivir: 0,69 [0,30; 1,58] und OR [95%-KI] für Kivexa/Epzicom: 6,00 [1,34; 26,81]) (Abbildung 98). Bei „Hautausschlägen“, nach Geschlecht stratifiziert (siehe Abbildung 88), wird die signifikante Interaktion durch das Ergebnis der Studie C204 getrieben. Nach Ausschluss der als erhöht verzerrt bewerteten Studie zeigt sich kein Hinweis mehr auf eine Interaktion durch das Geschlecht. Deswegen wird hier nicht von einem Hinweis auf eine Interaktion durch das Geschlecht ausgegangen. Die knapp signifikante Interaktion durch das Alter bei „Neuropsychiatrischen Ereignisse“ (siehe Abbildung 90), kann aufgrund der sehr niedrigen Patientenzahlen in der Gruppe der über 55-jährigen als nicht aussagekräftig angesehen werden. Auch das stark signifikante Ergebnis für „Neurologische Ereignisse“, stratifiziert nach Alter (siehe Abbildung 93), kann nicht als aussagekräftig angesehen werden, da es auf sehr geringen Patientenzahlen in der Gruppe der über 55-jährigen basiert.

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*

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 0 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 0 zur Verfügung.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-109: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-110: 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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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

Tabelle 4-111: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in 0. 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 0.

Tabelle 4-112: 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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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 4-113: 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>	

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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.*

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.2.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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*

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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 0. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 0 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in 0. 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 0.

Tabelle 4-114: 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 4-115: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in 0. 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 0.

Tabelle 4-116: 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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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 4.3.1.3.1.2.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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 0. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 0 zur Verfügung.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-117: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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 4.3.1.3.1.2.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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.

Alle in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien sind randomisierte, kontrollierte Studien und entsprechen demnach der Evidenzstufe Ib. Die Studien beinhalten direkte Vergleiche mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Efavirenz, ein Arzneimittel aus der Klasse der NNRTI. In diesem Dossier wurde der medizinische Nutzen von Rilpivirin gegenüber der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie Efavirenz (jeweils in Kombination mit *Backbone*-Medikation), basierend auf einer umfassenden Meta-Analyse aller relevanter klinischen Phase-IIb/III RCT dargelegt und damit die positive Nutzen-Risiko-Bewertung der Zulassungsbehörden untermauert. Die Vollständigkeit des Studienpools wurde durch die geforderte systematische Suche in Studienregistern bestätigt (Abschnitt 4.2.3.3).

Der direkte Zusammenhang einer Verringerung der Viruslast, gemessen als HIV-1 RNA im Blutplasma, mit verbesserten klinischen Ergebnissen (verzögerter Eintritt von Aids und/oder Tod) wurde in einer Meta-Analyse von insgesamt 18 RCT und über 5.000 Patienten nachgewiesen (11). Dabei wurde gezeigt, dass stärkere Verringerungen der Viruslast mit kleineren Risiken einer Krankheitsprogression zusammenhängen. Außerdem wurde gezeigt, dass weniger klinische Ereignisse (Aids-definierende Ereignisse oder Tod) eintraten, je geringer die Viruslast der Patienten war (siehe Abschnitt 4.5.4 für eine detailliertere Beschreibung). Demnach kann die Viruslast zur Bewertung des Ansprechens auf eine ART (12) sowie zur Prognose der Krankheitsprogression (13, 14) herangezogen werden. Der Endpunkt „Viruslast“ ist somit direkt patientenrelevant im Sinne der damit verbundenen Morbidität und Transmissionsrisiken (15) und kann außerdem als valider Endpunkt für weitere patientenrelevante Endpunkte (Morbidität: Aids-definierende Ereignisse, und Mortalität: Tod) herangezogen werden. Entsprechend fordern deutsche und internationale Leitlinien und Zulassungsbehörden die Verwendung dieses Parameters als Endpunkt in klinischen Studien zur Wirksamkeit und Verträglichkeit antiretroviraler Therapien (16-19).

Die Endpunkte „Virologisches Versagen“, aufgrund Wirksamkeit oder Resistenzen, erfassen die Anzahl an Patienten, die aus Gründen fehlender Wirksamkeit oder der Bildung Resistenz-assoziiert Mutationen nicht auf die Therapie mit Rilpivirin oder Efavirenz ansprechen. Diese Endpunkte werden zur Beschreibung der virologischen Wirksamkeit und der virologischen Resistenzfestigkeit verwendet. Validierte, sensitive und innerhalb der eingeschlossenen Studien standardisierte Verfahren zur Erhebung dieser Endpunkte sind die Basis für aussagekräftige Nachweise der Wirksamkeit von Rilpivirin. Der Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“, erhoben durch den SF-36v2, ist ein valides Instrument um den subjektiv wahrgenommenen Gesundheitszustand zu messen (23, 24). Da der Patient darin selbst angeben kann, wie er sich fühlt und seine Funktionen wahrnehmen kann, ist die Erfassung des Endpunktes „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ mit Hilfe des SF-36v2 als patientenrelevant anzusehen. Durch die Erfassung unerwünschter Ereignisse wird die Verträglichkeit des Arzneimittels gemessen, weshalb auch diese Endpunkte als patientenrelevant einzustufen sind.

Zwei der hier eingeschlossenen Studien wurden in einem doppelblinden Design durchgeführt. Dabei wurde jeweils sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet. Aus der Dosisfindungsstudie wurde hier nur ein

Studienarm, 25 mg Rilpivirin (d. h. die zugelassene Dosis) versus 600 mg Efavirenz, betrachtet, in dem so keine Verblindung mehr gegeben war. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde deswegen als leicht erhöht bewertet. Auf Endpunktebene wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft, wenn der betrachtete Endpunkte auf Messungen der Viruslast basierte, wo eine Beeinflussbarkeit der Messergebnisse durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit für unwahrscheinlich gehalten wurde. Lediglich für den nicht objektiv messbaren Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wurde in dieser Studie das Verzerrungspotenzial als leicht erhöht betrachtet. Innerhalb von Sensitivitätsanalysen wurde der Einfluss dieser Studie abgeschätzt, und nur im Falle robuster Ergebnisse wurde aus dem Gesamtschätzer ein Fazit hinsichtlich des Zusatznutzens gezogen.

Im Hinblick auf die Evidenzstufe, die Studienqualität und die Validität der Endpunkte besitzen die erbrachten Nachweise zum Nutzen von Rilpivirin im Vergleich zu Efavirenz anhand randomisierter, *head-to-head* Studien hohe Validität und Aussagekraft und sind geeignet, Belege hinsichtlich des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens abzuleiten.

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.

Die Ergebnisse zum Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels Rilpivirin in diesem Dossier basieren auf einer Meta-Analyse der drei aktivkontrollierten RCT C204, C209 und C215. In diesen Studien wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit des zu bewertenden Arzneimittels Rilpivirin mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Efavirenz jeweils in Kombination mit Tenofovir/Emtricitabin, Abacavir/Lamivudin oder Zidovudin/Lamivudin untersucht.

Folgende Endpunkte wurden zu diesem Zweck untersucht:

- Virologisches Ansprechen
- Virologisches Versagen (Wirksamkeit)
- Virologisches Versagen (Resistenzen)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)
- Unerwünschte Ereignisse

Um einen Zusatznutzen hinsichtlich der Verträglichkeit von Rilpivirin gegenüber Efavirenz abzuleiten, wurden hier auch „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ betrachtet. Diese umfassten „Haut-Ereignisse“, wobei hier „Hautausschläge“ als Untergruppe separat betrachtet wurden, „Neuropsychiatrische Ereignisse“ und deren Untergruppen, „Neurologische Ereignisse“ und „Psychiatrische Ereignisse“.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Die für die Nutzenbewertung primären Ergebnisse sind die Ergebnisse der Zielpopulation gemäß Zulassung (antiretroviral nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml).

Die Einschränkung auf die Zielpopulation erfolgte im Zulassungsprozess, die Originalstudien hatten auch Patienten mit höherer Viruslast eingeschlossen. Somit basiert die Nutzenbewertung auf Subgruppenergebnissen, die den Zulassungsstatus reflektieren. Um ein umfassendes Bild zu präsentieren, wurden im Dossier neben den Ergebnissen der Zielpopulation auch die der ursprünglichen Studienpopulation (Gesamtpopulation) berichtet und entsprechend gekennzeichnet.

In Tabelle 4-118 sind die Gesamtschätzer, basierend auf der Zielpopulation, für die einzelnen Endpunkte und die Einschätzung zum (Zusatz-)Nutzen von Rilpivirin gegenüber Efavirenz dargestellt. Dabei wurde für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ nur von einem Beleg eines (Zusatz-)Nutzens ausgegangen, wenn sich die Ergebnisse durch Ausschluss der auf Endpunktebene als erhöht verzerrt bewerteten Studie C204 bestätigten.

Tabelle 4-118: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des (Zusatz-)Nutzens von Rilpivirin gegenüber Efavirenz in der Zielpopulation

Endpunkt	Odds Ratio [95%-KI]	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Virologisches Ansprechen	0,61 [0,40; 0,91] ^b Sensitivitätsanalyse ^a : 0,55 [0,35; 0,87]	Beleg für einen geringen Zusatznutzen von Rilpivirin gegenüber Efavirenz
Virologisches Versagen (Wirksamkeit)	1,09 [0,52; 2,27] Sensitivitätsanalyse ^a : 1,14 [0,50; 2,58]	Beleg für ein äquivalentes Nutzenpotenzial von Rilpivirin zu Efavirenz
Virologisches Versagen (Resistenzen)		
Virologisches Versagen (Resistenzen)	C209: 1,72 [0,67; 4,43] C215: 0,58 [0,20; 1,67] Heterogenitätstest: p=0,13; I ² =56%	Aufgrund erhöhter Heterogenität der Studienergebnisse kann der Gesamtschätzer nicht zur Nutzenbewertung herangezogen werden. Aufgrund der Ergebnisse der einzelnen Studien kann allerdings davon ausgegangen werden, dass der Nutzen von Rilpivirin nicht geringer ist als der Nutzen von Efavirenz
Patienten mit RT-Mutationen	1,07 [0,20; 5,59]	Beleg für ein äquivalentes Nutzenpotenzial von Rilpivirin zu Efavirenz
NNRTI RAMs (erweitert)	0,92 [0,18; 4,75]	Beleg für ein äquivalentes Nutzenpotenzial von Rilpivirin zu Efavirenz
N(t)RTI RAMs (IAS-USA)	3,76 [0,51; 27,53]	Beleg für ein äquivalentes Nutzenpotenzial von Rilpivirin zu Efavirenz
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)		
PCS	-0,97 [-2,54; 0,59]	Beleg für ein äquivalentes Nutzenpotenzial von Rilpivirin zu Efavirenz
MCS	-1,34 [-3,39; 0,71]	Beleg für ein äquivalentes Nutzenpotenzial von Rilpivirin zu Efavirenz
Unerwünschte Ereignisse		
Gesamtrate UEs	1,13 [0,73; 1,75] Sensitivitätsanalyse ^a : 1,13 [0,71; 1,81]	Beleg für Äquivalenz von Rilpivirin zu Efavirenz
Schwerwiegende UEs	0,80 [0,46; 1,39] Sensitivitätsanalyse ^a : C209: 0,54 [0,24; 1,22] C215: 1,29 [0,48; 3,47] Heterogenitätstest: p=0,18; I ² =44%	Aufgrund erhöhter Heterogenität der Studienergebnisse, unter Ausschluss der als erhöht verzerrt geltenden Studie C204, kann der Gesamtschätzer nicht zur Nutzenbewertung herangezogen werden. Aufgrund der Ergebnisse der einzelnen Studien kann allerdings davon ausgegangen werden dass der Nutzen von Rilpivirin nicht geringer ist als der Nutzen von Efavirenz

Endpunkt	Odds Ratio [95%-KI]	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Studienabbrüche aufgrund UEs	C204: 2,95 [0,57; 15,24] C209: 0,36 [0,12; 1,04] C215: 0,99 [0,39; 2,50] Heterogenitätstest: p=0,09; I ² =58% Sensitivitätsanalyse ^a : C209: 0,36 [0,12; 1,04] C215: 0,99 [0,39; 2,50] Heterogenitätstest: p=0,16; I ² =50%	Aufgrund erhöhter Heterogenität der Studienergebnisse kann der Gesamtschätzer nicht zur Nutzenbewertung herangezogen werden. Aufgrund der Ergebnisse der einzelnen Studien kann allerdings davon ausgegangen werden dass der Nutzen von Rilpivirin nicht geringer ist als der Nutzen von Efavirenz
Haut-Ereignisse	C204: 0,55 [0,21; 1,47] C209: 0,71 [0,40; 1,26] C215: 0,26 [0,12; 0,55] Heterogenitätstest: p=0,10; I ² =56% Sensitivitätsanalyse ^a : C209: 0,71 [0,40; 1,26] C215: 0,26 [0,12; 0,55] Heterogenitätstest: p=0,03; I ² =78%	Aufgrund erhöhter Heterogenität der Studienergebnisse kann der Gesamtschätzer nicht zur Nutzenbewertung herangezogen werden. Aufgrund der Ergebnisse der einzelnen Studien kann allerdings davon ausgegangen werden, dass der Nutzen von Rilpivirin nicht geringer ist als der Nutzen von Efavirenz
Hautausschläge	0,25 [0,12; 0,53] Sensitivitätsanalyse ^a : 0,25 [0,09; 0,72]	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Rilpivirin gegenüber Efavirenz
Neuropsychiatrische Ereignisse	0,48 [0,36; 0,64] Sensitivitätsanalyse ^a : 0,48 [0,36; 0,65]	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Rilpivirin gegenüber Efavirenz
Neurologische Ereignisse	0,43 [0,32; 0,58] Sensitivitätsanalyse ^a : 0,43 [0,32; 0,58]	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Rilpivirin gegenüber Efavirenz
Psychiatrische Ereignisse	0,82 [0,52; 1,28] Sensitivitätsanalyse ^a : 0,81 [0,44; 1,49]	Beleg für Äquivalenz von Rilpivirin gegenüber Efavirenz

^a Unter Ausschluss der als erhöht verzerrt bewerteten Studie C204

^b Odds Ratios wurden für die Anzahl der *Non-Responder* berechnet.

Virologisches Ansprechen

Basierend auf der Zielpopulation wurde eine statistisch signifikante Überlegenheit von Rilpivirin gegenüber Efavirenz festgestellt (OR [95%-KI]: 0,61 [0,40; 0,91]). Diese Ergebnisse wurden durch Sensitivitätsanalysen (FEM statt REM und Ausschluss von Studie C204) bestätigt. Somit ist der Zusatznutzen von Rilpivirin gegenüber Efavirenz bezüglich „Virologisches Ansprechen“ in der zulassungsrelevanten Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels belegt. Unter Berücksichtigung der Endpunktkategorie wird dieser

Zusatznutzen aufgrund der Größe des Effektmaßes und der mit Rilpivirin im Vergleich zu Efavirenz erreichten moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens aufgrund der erhöhten Rate des virologischen Ansprechens (83,6-90,9% versus 82,1-83,8%) als gering bewertet.

Basierend auf der Zielpopulation wurden Subgruppenanalysen, stratifiziert nach Alter, Geschlecht und *Backbone* Therapie, durchgeführt. Es ergab sich kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten. Stratifiziert nach Geschlecht ergab sich ein Hinweis für unterschiedliche Effekte zwischen Männern und Frauen; während männliche Patienten unter Rilpivirin hinsichtlich des virologischen Ansprechens einen statistisch signifikanten Vorteil hatten, war der Anteil der Patientinnen mit virologischem Ansprechen in beiden Behandlungsgruppen gleich (OR [95%-KI] der Gruppen „männlich“ und „weiblich“: 0,45 [0,27; 0,74], 1,08 [0,52; 2,24]). Hinsichtlich der *Backbone*-Therapie ergab sich kein Hinweis auf eine Interaktion.

Virologisches Versagen (Wirksamkeit)

In der Zielpopulation lässt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen Rilpivirin und Efavirenz hinsichtlich der Anzahl an Patienten, die „Virologisches Versagen (Wirksamkeit)“ aufwiesen, nachweisen (OR [95%-KI]: 1,09 [0,52; 2,27]). Sensitivitätsanalysen (FEM statt REM und Ausschluss der als erhöht verzerrt bewerteten Studie C204) bestätigen diese Ergebnisse. Eine Äquivalenz von Rilpivirin zu Efavirenz hinsichtlich „Virologisches Versagen (Wirksamkeit)“ in der Zielpopulation ist somit belegt.

Virologisches Versagen (Resistenzen)

Der Endpunkt wurde aufgespalten in „Virologisches Versagen (Resistenzen)“ (Anzahl Patienten, die virologisch versagten und in die Definition der Resistenzanalyse gefallen sind), „Patienten mit RT-Mutationen“ (Anzahl Patienten in deren Proben RT-Mutationen gefunden wurden), „NNRTI RAMs (erweitert)“ (Anzahl Patienten in deren Proben NNRTI RAMs gefunden wurde) und „N(t)RTI RAMs (IAS-USA)“ (Anzahl an Patienten in deren Proben N(t)RTI RAMs gefunden wurden). Dabei gilt zu beachten, dass alle diese Endpunkte, bis auf „Virologisches Ansprechen (Resistenzen)“, auf der Anzahl an Patienten basieren, für die genotypische Daten verfügbar waren. Dies war aufgrund des jeweiligen nationalen Rechts der Länder, in denen die Studien durchgeführt wurde, nicht immer gegeben (20-22).

Beschränkt man sich in seiner Betrachtung auf die Zielpopulation, kann kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungen hinsichtlich „Virologisches Versagen (Resistenzen)“ beobachtet werden (OR [95%-KI]: 1,03 [0,36; 2,98]). Aufgrund erhöhter Heterogenität in den Daten kann hier kein Beleg oder Hinweis basierend auf dem Gesamtschätzer abgeleitet werden.

Basierend auf der Zielpopulation wurden Subgruppenanalysen für „Virologisches Versagen (Resistenzen)“, stratifiziert nach Alter, *Backbone*-Therapie und Geschlecht, durchgeführt. Es ergaben sich in keinem Fall unterschiedliche Effekte der Subgruppen für Alter und Geschlecht. Der Interaktionstest für die *Backbone*-Therapie ergibt ein statistisch signifikantes

Ergebnis (Interaktionstest: $p=0,11$; $I^2=55,6\%$). Die Gesamtschätzer für die *Backbone*-Therapie Subgruppen sind: OR [95%-KI] für Truvada: 1,73 [0,76; 3,97], OR [95%-KI] für Combivir: 0,18 [0,02; 1,58] und OR [95%-KI] für Kivexa/Epzicom: 0,38 [0,03; 4,58]. Daher gibt es hier einen Hinweis auf Effektmodifikation durch die *Backbone*-Therapie.

Bzgl. „Patienten mit RT-Mutationen“ ergibt sich in Woche 48 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen Rilpivirin und Efavirenz für die Zielpopulation (OR [95%-KI]: 1,07 [0,20; 5,59]). Das bedeutet, dass sich die beiden Behandlungen, hinsichtlich der Entwicklung Resistenz-assoziiierter Mutationen des Typs N(t)RTI oder NNRTI, nicht voneinander unterscheiden.

Bei Betrachtung des Endpunkts „NNRTI RAMs (erweitert)“ zu Woche 48 lässt sich in der Zielpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der Vergleichstherapie hinsichtlich der Anzahl an Patienten mit „NNRTI RAMs (erweitert)“ feststellen (OR [95%-KI]: 0,92 [0,18; 4,75]). Eine Sensitivitätsanalyse bestätigt die Robustheit des Ergebnisses. Die Äquivalenz von Rilpivirin gegenüber Efavirenz, die Anzahl an Patienten mit „NNRTI RAMs (erweitert)“ betreffend, ist somit für die Zielpopulation belegt.

Bei der Anzahl an Patienten die „N(t)RTI RAMs (IAS-USA)“ aufwiesen, ist für die Zielpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen hinsichtlich der Anzahl an Patienten mit „N(t)RTI RAMs (IAS-USA)“ zu erkennen (OR [95%-KI]: 3,76 [0,51; 27,53]). Eine Sensitivitätsanalyse bestätigt das Ergebnis. In der Zielpopulation ist damit die Äquivalenz von Rilpivirin zu Efavirenz, hinsichtlich der Anzahl an Patienten die „N(t)RTI RAMs (IAS-USA)“ entwickeln, belegt.

Allgemein kann hier, basierend auf der Zielpopulation, von einer äquivalenten Wirksamkeit des zu bewertenden Arzneimittels Rilpivirin zu Efavirenz hinsichtlich der Entwicklung Resistenz-assoziiierter Mutationen ausgegangen werden, da bei keinem Endpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen festgestellt werden konnte.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)

Mit der Zielpopulation als Datengrundlage ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen hinsichtlich der physischen Komponente PCS (MD [95%-KI]: -0,97 [-2,54; 0,59]). Eine Sensitivitätsanalyse (FEM statt REM) bestätigt die Robustheit des Ergebnisses. Somit ist die Äquivalenz von Rilpivirin zu Efavirenz hinsichtlich der „Gesundheitsbezogenen Lebensqualität“, gemessen durch das PCS, in der Zielpopulation belegt.

Hinsichtlich der mentalen Komponente (MCS) ergibt sich bei Betrachtung der Zielpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen (MD [95%-KI]: -1,34 [-3,39; 0,71]). Eine Sensitivitätsanalyse (FEM statt REM) bestätigt die Robustheit der Ergebnisse. Eine Äquivalenz von Rilpivirin zu Efavirenz hinsichtlich der

„Gesundheitsbezogenen Lebensqualität“, gemessen durch das MCS, ist somit für die Zielpopulation belegt.

Unerwünschte Ereignisse

Hinsichtlich der „Gesamtrate unerwünschter Ereignisse“ liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen vor (OR [95%-KI]: 1,13 [0,73; 1,75]). Sensitivitätsanalysen (FEM statt REM und Ausschluss der als erhöht verzerrt bewerteten Studie C204) bestätigen die Robustheit des Ergebnisses. Damit ist eine Äquivalenz von Rilpivirin zu Efavirenz hinsichtlich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse in der Zielpopulation belegt.

Basierend auf der Zielpopulation wurden Subgruppenanalysen für die „Gesamtrate unerwünschter Ereignisse“, stratifiziert nach Alter, *Backbone*-Therapie und Geschlecht, durchgeführt. In keinem Fall ergaben sich unterschiedliche Effekte der Subgruppen.

Auch für die Anzahl an Patienten, die bis Woche 48 „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ erlebt haben, kann ein ähnlicher Unterschied beobachtet werden (OR [95%-KI]: 0,80 [0,46; 1,39]), welcher ebenfalls keine statistische Signifikanz anzeigt. Sensitivitätsanalysen (FEM statt REM und Ausschluss der als erhöht verzerrt bewerteten Studie C204) bestätigen die Robustheit der Ergebnisse. Aufgrund erhöhter Heterogenität unter Ausschluss der als erhöht verzerrt bewerteten Studie C204 kann auf dieser Basis kein für die Nutzenbewertung relevanter Schluss gezogen werden. Die einzelnen Studienergebnisse legen allerdings nahe, dass der Nutzen von Rilpivirin hinsichtlich des Auftretens „Schwerwiegender unerwünschter Ereignisse“ in der Zielpopulation zumindest nicht geringer ist als der Nutzen von Efavirenz.

Basierend auf der Zielpopulation wurden Subgruppenanalysen für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“, stratifiziert nach Alter, *Backbone*-Therapie und Geschlecht, durchgeführt. In keinem Fall ergaben sich unterschiedliche Effekte der Subgruppen.

Hinsichtlich der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation, die aufgrund unerwünschter Ereignisse die Studie abgebrochen haben, unterscheiden sich die beiden Behandlungen zu Woche 48 nicht statistisch signifikant voneinander (OR [95%-KI]: 0,89 [0,31; 2,54]). Unter Ausschluss der als erhöht verzerrt bewerteten Studie C204 kann aufgrund der Heterogenität auf dieser Basis kein für die Nutzenbewertung relevanter Schluss gezogen werden. Die einzelnen Studienergebnisse legen allerdings nahe, dass der Nutzen von Rilpivirin, hinsichtlich der Anzahl an „Studienabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse“, in der Zielpopulation zumindest nicht geringer ist als der Nutzen von Efavirenz.

Basierend auf der Zielpopulation wurden Subgruppenanalysen für „Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse“, stratifiziert nach Alter, *Backbone*-Therapie und Geschlecht, durchgeführt. In keinem Fall ergaben sich unterschiedliche Effekte der Subgruppen.

Der Vergleich hinsichtlich des Auftretens unerwünschter Ereignisse, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und Studienabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse in der

Zielpopulation, ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungen Rilpivirin und Efavirenz. Subgruppenanalysen zeigen, dass es keine Einschränkungen der Population aufgrund unterschiedlicher Sicherheit in bestimmten Subgruppen, gibt.

„Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ sind unerwünschte Ereignisse, die z. B. aus Erfahrung besonders häufig in Zusammenhang mit antiretroviralen Medikamenten auftreten. Bezüglich der Anzahl der Patienten, bei denen ein „Haut-Ereignis“ aufgetreten ist, liegt zu Woche 48 ein statistisch klar signifikanter Vorteil von Rilpivirin gegenüber Efavirenz vor, wenn die Zielpopulation betrachtet wird (OR [95%-KI]: 0,48 [0,25; 0,91]). Allerdings ist das Ergebnis in der Zielpopulation aufgrund von erhöhter Heterogenität (Heterogenitätstest: $p=0,10$; $I^2=56\%$) nicht aussagekräftig. Da diese Heterogenität auch besteht, wenn die als erhöht verzerrt bewertete Studie C204 aus der Analyse ausgeschlossen wird, kann auf dieser Basis kein für die Nutzenbewertung relevanter Schluss gezogen werden. Aufgrund der einzelnen Studienergebnisse kann allerdings davon ausgegangen werden, dass der Nutzen von Rilpivirin in der Zielpopulation, hinsichtlich des Auftretens von „Haut-Ereignissen“, nicht geringer ist als der Nutzen von Efavirenz. Dies wird auch dadurch nahe gelegt, dass in Studie C215 ein statistisch klar signifikanter Vorteil von Rilpivirin gegenüber Efavirenz berechnet wird.

Bei der Anzahl an Patienten, die das Ereignis „Hautausschläge“ erlebt haben, zeigt sich in der Zielpopulation ein statistisch deutlich signifikanter Vorteil von Rilpivirin gegenüber Efavirenz (OR [95%-KI]: 0,25 [0,12; 0,53]). Da dieser eindeutige Vorteil von Rilpivirin auch bestehen bleibt, wenn die als erhöht verzerrt bewertete Studie C204 ausgeschlossen wird (OR [95%-KI] unter Ausschluss der Studie C204: 0,25 [0,09; 0,72]), ist hiermit ein beträchtlicher Zusatznutzen von Rilpivirin gegenüber Efavirenz hinsichtlich der Verringerung von Nebenwirkungen, welche besonders häufig in Zusammenhang mit antiretroviralen Medikamenten auftreten, belegt, da Rilpivirin im Vergleich zu Efavirenz eine bedeutsame Vermeidung dieser Nebenwirkung erreicht.

Auch für die Anzahl an Patienten, die ein „Neuropsychiatrisches Ereignis“ erlebt haben, liegt für Patienten der Zielpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied eindeutig zugunsten von Rilpivirin vor (OR [95%-KI]: 0,48 [0,36; 0,64]). Ein beträchtlicher Zusatznutzen von Rilpivirin gegenüber Efavirenz ist somit für das Auftreten von „neuropsychiatrischen Ereignissen“ in der Zielpopulation belegt. In einer Patientenpräferenzstudie wurde herausgestellt, dass gerade die Vermeidung von Schlafstörungen in den Augen der Patienten eine besonders wichtige Anforderung an eine HIV-Therapie ist (33).

Bei der Anzahl der Patienten der Zielpopulation mit „Neurologischen Ereignissen“ zeigt die Meta-Analyse einen statistisch deutlich signifikanten Vorteil von Rilpivirin gegenüber Efavirenz (OR [95%-KI]: 0,43 [0,32; 0,58]). Ein beträchtlicher Zusatznutzen von Rilpivirin gegenüber Efavirenz ist somit für das Auftreten von „neurologischen Ereignissen“ in der Zielpopulation belegt.

Hinsichtlich der Anzahl der Patienten der Zielpopulation mit „Psychiatrischen Ereignisse“, lässt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Rilpivirin und Efavirenz nachweisen (OR [95%-KI]: 0,82 [0,52; 1,28]). Rilpivirin und Efavirenz sind somit hinsichtlich des Auftretens „psychiatrischer Ereignisse“ in der Zielpopulation äquivalent.

Basierend auf der Zielpopulation wurden Subgruppenanalysen, stratifiziert nach Alter, *Backbone*-Therapie und Geschlecht, durchgeführt. Die statistische Signifikanz des Interaktionstests zu „Neuropsychiatrischen Ereignissen“ zeigt mit einem p-Wert von 0,02 einen Beleg für eine Effektmodifikation durch die *Backbone*-Therapie an (OR [95%-KI] für Truvada: 0,45 [0,32; 0,63], OR [95%-KI] für Combivir: 0,41 [0,23; 0,73] und OR [95%-KI] für Kivexa/Epzicom: 2,75 [0,76; 9,95]).

Auch bei „Psychiatrischen Ereignissen“ zeigt die statistische Signifikanz ($p=0,03$) des Interaktionstest einen Beleg für eine Effektmodifikation durch die *Backbone*-Therapie an (OR [95%-KI] für Truvada: 0,72 [0,50; 1,05], OR [95%-KI] für Combivir: 0,69 [0,30; 1,58] und OR [95%-KI] für Kivexa/Epzicom: 6,00 [1,34; 26,81]).

Bei „Hautausschlägen“, nach Geschlecht stratifiziert, wird die signifikante Interaktion durch das Ergebnis der Studie C204 getrieben. Nach Ausschluss von Studie C204 zeigt sich kein Hinweis mehr auf eine Interaktion durch das Geschlecht. Deswegen wird hier nicht von einem Hinweis auf eine Interaktion durch das Geschlecht ausgegangen.

Die knapp signifikante Interaktion durch das Alter bei „Neuropsychiatrischen Ereignisse“, kann aufgrund der sehr niedrigen Patientenzahlen in der Gruppe der über 55-jährigen als nicht aussagekräftig angesehen werden. Auch das signifikante Ergebnis für „Neurologische Ereignisse“, stratifiziert nach Alter, kann nicht als aussagekräftig angesehen werden, da es auf sehr geringen Patientenzahlen in der Gruppe der über 55-jährigen basiert.

Zusammenschau der Ergebnisse zum Zusatznutzen

Ziel einer ART ist es, durch die Hemmung der HIV-Replikation infektionsbedingte Symptome zu unterdrücken, die Krankheitsprogression zu vermindern, eine Rekonstitution der zellulären Immunität zu erreichen und die chronische Immunaktivierung mit ihren resultierenden Entzündungsprozessen zu reduzieren (16). Die Standardbehandlung eines asymptomatischen HIV-Patienten zielt dabei darauf ab, die Viruslast unter der Nachweisgrenze (<50 Viruskopien/ml) zu halten, um Resistenzentwicklung und konsekutives Therapieversagen nachhaltig zu verhindern (16, 17, 34). Eine dauerhafte Unterdrückung der Plasmavirämie verzögert oder verhindert die Selektion Wirkstoff-resistenter Mutationen und erhält die CD4-Zellzahl (35, 36).

Obwohl Aids mithilfe der ART nicht geheilt werden kann, hat diese doch nach und nach dazu beigetragen, die HIV-1-Infektion von einer tödlichen in eine chronische Erkrankung zu wandeln (37). Durch die Einführung der ART konnte erreicht werden, dass sich der Gesundheitszustand von mit HIV-1 infizierten Patienten signifikant verbessert hat, die Progressionsgeschwindigkeit der HIV-1-Infektion zu Aids verlangsamt werden konnte und die mit Aids assoziierte Komorbidität und Mortalität deutlich gesunken ist (8, 38). Patienten,

die zwischen den Jahren 2000 und 2005 mit einer ART begonnen hatten, hatten eine zusätzliche, erwartete mediane Lebenserwartung von 33 Jahren bis 49 Jahren (8, 9, 39).

Die Meta-Analyse von mehr als 5000 Teilnehmern aus 18 klinischen Studien zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer abnehmenden Viruslast und einem verbesserten klinischen Ergebnis (11). Dies bedeutet nicht nur – wie oben bereits ausgeführt – eine verminderte Morbidität und Mortalität (8, 40-42), sondern auch eine verringerte Übertragung während der Schwangerschaft (43) und, möglicherweise, verringerte verhaltensbedingte Übertragung (44-47). Die Bestimmung der Viruslast wird daher als sinnvoller Endpunkt für das Therapieansprechen (11) und die klinische Progression (13, 14) angesehen. So liegen z. B. auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie Efavirenz nur Studien mit der Viruslast als Endpunkt vor (5). Diese werden aufgrund der in den Jahren 2002 bzw. 2007 geänderten Zulassungsbedingungen der FDA bzw. EMA anstelle von klinischen Endpunktstudien durchgeführt, um dem verlängerten Überleben der Patienten Rechnung zu tragen (18, 19).

Nach heutigem Wissensstand muss eine ART lebenslang ohne Unterbrechungen eingenommen werden. Zudem wird gemäß Therapieempfehlungen bereits zu einem möglichst frühen Zeitpunkt mit einer ART begonnen (16, 17). Die zuverlässige Einnahme der Medikation (Adhärenz) wird dabei als wesentlich für den Therapieerfolg angesehen (16, 17, 48-51). Entscheidend für eine hohe Adhärenz ($\geq 95\%$ der Tagesmedikation) sind die Komplexität des Arzneimittelregimes, unerwünschte Ereignisse und etwaige Einschränkungen in den Essgewohnheiten (50).

Die Ergebnisse zum Nutzen und Zusatznutzen von Rilpivirin im Vergleich zu Efavirenz basieren auf einer Meta-Analyse der drei aktivkontrollierten randomisierten kontrollierten Studien (RCT) C204, C209 und C215. Alle in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien entsprachen demnach der Evidenzstufe Ib. Die Studien beinhalten direkte Vergleiche mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Efavirenz. In diesem Dossier wurde der medizinische Nutzen von Rilpivirin gegenüber Efavirenz, basierend auf einer umfassenden Meta-Analyse aller relevanter klinischen Phase-IIb/III RCT dargelegt und damit die positive Nutzen-Risiko-Bewertung der Zulassungsbehörden untermauert.

Die verwendeten Endpunkte sind valide und patientenrelevant. Die Meta-Analyse von mehr als 5000 Teilnehmern aus 18 klinischen Studien zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer abnehmenden Viruslast und einem verbesserten klinischen Ergebnis (11). Die Viruslast ist somit direkt patientenrelevant im Sinne der damit verbundenen Morbidität und Transmissionsrisiken und stellt außerdem einen validen Surrogatendpunkt für weitere patientenrelevante Endpunkte (Morbidität: Aids-definierende Ereignisse, und Mortalität: Tod) dar. Durch die Erfassung unerwünschter Ereignisse wird die Verträglichkeit des Arzneimittels gemessen, weswegen dieser Endpunkt als patientenrelevant eingestuft wird.

Die Bewertung des therapeutisch bedeutsamen Nutzens und Zusatznutzens von Rilpivirin bei der Behandlung einer HIV-1-Infektion bei antiretroviral nicht vorbehandelten Erwachsenen mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml beruht daher auf Endpunkten, die widerspiegeln, wie virologisch wirksam das zu bewertende Arzneimittel ist, wie der Patient

sich bei der Behandlung mit diesem Medikament fühlt und wie sicher und verträglich das zu bewertende Arzneimittel ist.

Rilpivirin zeigt gegenüber Efavirenz in den untersuchten Endpunkten unerwünschte Ereignisse (inklusive schwerwiegende Ereignisse und Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse), virologisches Versagen (Wirksamkeit und Resistenzen) und Lebensqualität keinen Unterschied und ist damit in diesen Endpunkten als äquivalent zu Efavirenz einzustufen. Hinsichtlich des virologischen Ansprechens, der Vermeidung neuropsychiatrischer Ereignisse, neurologischer Ereignisse und Hautausschlägen lässt sich ein Zusatznutzen von Rilpivirin belegen. Das Ausmaß dieses Zusatznutzens ist im Falle der neuropsychiatrischen Ereignisse, der neurologischen Ereignisse und der Hautausschläge als beträchtlich einzustufen.

Die Ergebnisse zu diesen Endpunkten zeigen, dass Rilpivirin einen hohen Beitrag leistet, den durch die zweckmäßige Vergleichstherapie ausgelösten Schaden zu vermindern. So wurde z. B. in einer Patientenpräferenzstudie gezeigt, dass gerade die Vermeidung von Schlafstörungen in den Augen der Patienten eine besonders wichtige Anforderung an eine HIV-Therapie ist (52). Eine weitere aktuelle Präferenzstudie aus Deutschland kam zu dem Ergebnis, dass das wichtigste Therapieziel für Patient und Therapeut ist, dass dem Patienten die HIV-Infektion nicht anzumerken ist (53), sodass hier z. B. auch die Vermeidung von Hautausschlägen von besonderer Bedeutung sein kann. Eine kleine Tablettengröße, wie bei Rilpivirin (6,4 mm), kann dieses Behandlungsziel zusätzlich unterstützen.

Insgesamt ist die Verträglichkeit von Rilpivirin im Vergleich zu Efavirenz höher einzuschätzen. Aus der Gesamtschau der Ergebnisse zum Nutzen und Zusatznutzen ergibt sich ein Zusatznutzen von Rilpivirin gegenüber Efavirenz, der insgesamt als „gering“ eingestuft wird (vier Endpunkte mit positivem Zusatznutzen zwischen gering und beträchtlich, kein zusätzlicher Schaden). Rilpivirin deckt somit den therapeutischen Bedarf nach einer zusätzlichen Behandlungsmöglichkeit mit vergleichbarer bzw. gering besserer Wirksamkeit, aber einem besseren Verträglichkeitsprofil, auch im Hinblick auf eine Anwendung über einen langen Zeitraum. Rilpivirin stellt damit einen nächsten Schritt im Zuge der kontinuierlichen Verbesserung der Therapie der HIV-Infektion dar. In § 5 Abs. 7 der Verfahrensordnung zur Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35a SGB V (54) wird ein „geringer Zusatznutzen“ als vorliegend angesehen, wenn „eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens“ erreicht wird. Die Gesamtschau des nachgewiesenen Zusatznutzens lässt sich am ehesten als moderate Verbesserung der bisher vorliegenden therapeutischen Optionen in der Zielpopulation kennzeichnen und damit als insgesamt „geringer Zusatznutzen“, auch wenn in einzelnen Endpunkten aufgrund des Ausmaßes der erreichten Verbesserung durchaus von einem beträchtlichen Zusatznutzen gesprochen werden kann.

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 4-119: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Zielpopulation	gering

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 4-120: 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.

Es wurden keine indirekten Vergleiche vorgelegt.

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.

Es wurden keine nichtrandomisierten vergleichenden Studien und keine weiteren Untersuchungen vorgelegt.

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.

Zum Zeitpunkt der Bewertung liegen valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vor.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁵) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁶) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)

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.

- 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.

Der direkte Zusammenhang einer Verringerung der Viruslast, gemessen als HIV-1 RNA im Blutplasma, mit verbesserten klinischen Ergebnissen (verzögerter Eintritt von Aids und/oder Tod) wurde in einer Meta-Analyse von 18 RCT und über 5.000 Patienten nachgewiesen (11). Studien und/oder Behandlungsarme wurden für die meisten Analysen gepoolt und mittels *Proportional Hazard* Modellen, *Proportional Hazard* Regressionsanalysen (beide adjustiert nach *Baseline*-CD4-Zellzahl und -Viruslast) oder nach Kategorie des Ansprechens (stratiziert nach medianer *Baseline*-Viruslast) ausgewertet. Krankheitsprogression wurde als das auftreten Aids-definierender Erkrnakungen oder Tod definiert. Teilergebnisse für 1000 Patienten wurden von Marschner et al. (1998) separat veröffentlicht: eine 10-fache Verringerung der *Baseline*-Viruslast nach 24 Wochen ergab eine 72%-ige Verringerung des Progressionsrisikos (95%-KI: 61-81%; p=0,001) (13). Das Progressionsrisiko war umso geringer, umso größer die Verringerung der Viruslast war (11, 13). Zusätzlich wurde gezeigt, dass das Risiko der Krankheitsprogesseion mit zunehmender Dauer des Ansprechens abnimmt (11):

Dauer des Ansprechens (Tage)	Hazard Ratio	95% KI des Hazard Ratios
Kein Ansprechen	1,000	-
1-29	0,668	0,428; 1,041
30-57	0,721	0,409; 1,271
58-113	0,550	0,320; 0,945
114–141	0,260	0,128; 0,528
≥142	0,286	0,145; 0,564

Der Zusammenhang zwischen Verringerung der Viruslast und Verringerung des Progressionsrisikos galt für eine Reihe von Patientencharakteristika, wie z. B. *Baseline*-CD4-Zellzahl und –Viruslast, medikamentöse Vorbehandlung und Behandlungsregime. Demnach kann die Viruslast zur Bewertung des Ansprechens auf eine ART (12) sowie zur Prognose der Krankheitsprogression (13, 14) herangezogen werden. Der Endpunkt „Viruslast“ ist somit direkt patientenrelevant im Sinne der damit verbundenen Morbidität und Transmissionsrisiken und stellt außerdem einen validen Surrogatendpunkt für weitere patientenrelevante Endpunkte (Morbidität: Aids-definierende Ereignisse, und Mortalität: Tod) dar. Entsprechend fordern die einschlägigen Leitlinien und Zulassungsbehörden die Verwendung dieses Parameters als Endpunkt in klinischen Studien zur Wirksamkeit und Verträglichkeit antiretroviraler Therapien (16-19).

Seit 1995 wird die Wirksamkeit einer ART über die Messung der Endpunkte Viruslast und CD4-Zellzahl beurteilt. Mellors et al. (1995) (55) untersuchten prospektiv den Zusammenhang zwischen der Höhe der Viruslast zum Zeitpunkt der Serokonversion und dem Risiko, das Vollbild Aids zu entwickeln bzw. einem Abfall der CD4-Zellzahl bei unbehandelten Patienten. Die Viruslast hat sich als bester Prädiktor für die Wahrscheinlichkeit an Aids zu erkranken erwiesen. Eine Viruslast von über 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml ist mit einem signifikanten *Odds Ratio* von 10,8 verbunden.

Des Weiteren konnten O'Brien et al. (1996) (36) zeigen, dass therapiebedingte (in diesem Fall Zidovudin-Monotherapie) Veränderungen der CD4-Zellzahl und der Viruslast Prädiktoren für die klinische Progression darstellen. Eine Senkung der Viruslast um 0,5 log ist mit einem relativen Risiko von 0,67 verbunden.

Weitere Untersuchungen (12, 56) folgten. CAESAR (Zidovudin vs. Zidovudin/Lamivudin vs. Zidovudin/Lamivudin/Lovirid) war eine der letzten Zulassungsstudien mit primären klinischen Endpunkten, nämlich Progression zum Vollbild Aids oder Tod (57). Seitdem ist die Viruslast als Endpunkt allgemein von den Zulassungsbehörden akzeptiert (18, 19).

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.

C204 (48 Wochen)

- Studienbericht TMC278-C204 (07.06.2007): A Phase IIb randomized, partially blinded, dose-finding trial of TMC278 in antiretroviral naive HIV-1 infected subjects. Primary 48-Week analysis.
- Registereintrag: clinicaltrials.gov [NCT00110305], ICTRP [NCT00110305]

C204 (96 Wochen)

- Studienbericht TMC278-C204 (12.03.2009): A Phase IIb randomized, partially blinded, dose-finding trial of TMC278 in antiretroviral naive HIV-1 infected subjects. 96-Week analysis.
- Registereintrag: clinicaltrials.gov [NCT00110305], ICTRP [NCT00110305]
- Publikation: Pozniak AL, Morales-Ramirez J, Katabira E, Steyn D, Lupo SH, Santoscoy M, et al. Efficacy and safety of TMC278 in antiretroviral-naive HIV-1 patients: week 96 results of a phase IIb randomized trial. *Aids*. 2010 Jan 2;24(1):55-65.

C209 (48 Wochen)

- Studienbericht TMC278-TiDP6-C209 (28.05.2010): 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.
- Registereintrag: clinicaltrials.gov [NCT00540449], ICTRP [NCT00540449]
- Publikation: Molina JM, Cahn P, Grinsztejn B, Lazzarin A, Mills A, Saag M, et al. 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. 2011 Jul 16;378(9787):238-46.

C209 (96 Wochen)

- Studienbericht TMC278-TiDP6-C209 (24.11.2011): 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 96 Analysis Report.
- Registereintrag: clinicaltrials.gov [NCT00540449], ICTRP [NCT00540449]

C215 (48 Wochen)

- Studienbericht TMC278-TiDP6-C215 (08.06.2010): 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. Week 48 Analysis Report.
- Registereintrag: clinicaltrials.gov [NCT00543725], ICTRP [NCT00543725]
- Publikation: Cohen CJ, Andrade-Villanueva J, Clotet B, Fourie J, Johnson MA, Ruxrungtham K, et al. Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (THRIVE): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. Lancet. 2011 Jul 16;378(9787):229-37.

C215 (96 Wochen)

- Studienbericht TMC278-TiDP6-C215 (24.11.2011): 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. Week 96 Analysis Report.
- Registereintrag: clinicaltrials.gov [NCT00543725], ICTRP [NCT00543725]

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) Institut für Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 4.0 vom 23.09.2011. 2011: Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf.
- (2) Janssen-Cilag International NV. SmPC Edurant (Rilpivirin). 2011.
- (3) Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung Nr.: 2011-B-028. 2011(22. November 2011).
- (4) Boehringer Ingelheim International GmbH. SmPC Viramune (Nevirapin). 2008.
- (5) Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. SmPC Sustiva (Efavirenz). 2009.
- (6) Böger RH. Endpunkte klinischer Studien: Surrogatparameter oder "harte klinische Endpunkte"? [End points of clinical studies: surrogate parameters of "hard clinical end points"?]. Internist (Berl). 2002 Apr;43(4):493-7.
- (7) Gilbert PB, DeGruttola V, Hammer SM, Kuritzkes DR. Virologic and regimen termination surrogate end points in AIDS clinical trials. Jama. 2001 Feb 14;285(6):777-84.
- (8) Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. Lancet. 2008 Jul 26;372(9635):293-9.
- (9) Lohse N, Hansen AB, Gerstoft J, Obel N. Improved survival in HIV-infected persons: consequences and perspectives. J Antimicrob Chemother. 2007 Sep;60(3):461-3.
- (10) Nakagawa F, Lodwick RK, Smith CJ, Smith R, Cambiano V, Lundgren J, et al. Projected life expectancy of people with HIV according to timing of diagnosis. Aids. 2011 Nov 14.
- (11) Murray JS, Elashoff MR, Iacono-Connors LC, Cvetkovich TA, Struble KA. The use of plasma HIV RNA as a study endpoint in efficacy trials of antiretroviral drugs. Aids. 1999 May 7;13(7):797-804.
- (12) Hughes MD, Johnson VA, Hirsch MS, Bremer JW, Elbeik T, Erice A, et al. Monitoring plasma HIV-1 RNA levels in addition to CD4+ lymphocyte count improves assessment of antiretroviral therapeutic response. ACTG 241 Protocol Virology Substudy Team. Ann Intern Med. 1997 Jun 15;126(12):929-38.
- (13) Marschner IC, Collier AC, Coombs RW, D'Aquila RT, DeGruttola V, Fischl MA, et al. Use of changes in plasma levels of human immunodeficiency virus type 1 RNA to assess the clinical benefit of antiretroviral therapy. J Infect Dis. 1998 Jan;177(1):40-7.

- (14) Thiebaut R, Morlat P, Jacqmin-Gadda H, Neau D, Mercie P, Dabis F, et al. Clinical progression of HIV-1 infection according to the viral response during the first year of antiretroviral treatment. Groupe d'Epidemiologie du SIDA en Aquitaine (GECSA). *Aids*. 2000 May 26;14(8):971-8.
- (15) Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. 2011 Aug 11;365(6):493-505.
- (16) Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG), Österreichische AIDS-Gesellschaft (ÖAG). Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion, konsentierter Version vom 4.3.2010. 2010.
- (17) Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services; October 14, 2011. 1–167. Adresse: <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Abgerufen am 19.11.2011.
- (18) European Medicines Agency (EMA). Guideline on the Clinical Development of Medicinal Products for the Treatment of HIV Infection. EMEA/CPMP/EWP/633/02. Revision 2. 2008.
- (19) Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry: Antiretroviral Drugs Using Plasma HIV RNA Measurements — Clinical Considerations for Accelerated and Traditional Approval. 2002.
- (20) Tibotec Pharmaceuticals Ltd. A Phase IIb randomized, partially blinded, dose-finding trial of TMC278 in antiretroviral naïve HIV-1 infected subjects. 96-Week analysis: Tibotec Pharmaceuticals Ltd., 2009 12.03.2009. Report Nr.: TMC278-C204.
- (21) Tibotec Pharmaceuticals Ltd. 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: Tibotec Pharmaceuticals Ltd., 2010 28.05.2010. Report Nr.: TMC278-TiDP6-C209.
- (22) Tibotec Pharmaceuticals Ltd. 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. Week 48 Analysis Report: Tibotec Pharmaceuticals Ltd., 2010 08.06.2010. Report Nr.: TMC278-TiDP6-C215.
- (23) Bullinger M, Kirchberger I. Hofgrete Testsystem 4. SF-36 • Fragebogen zum Gesundheitszustand. Göttingen: Hogrefe Verlag; 1998 [08.12.2011]; Verfügbar unter: <http://www.unifr.ch/ztd/HTS/infest/WEB-Informationssystem/de/4de001/ee8e3ab0685e11d4ae5a0050043beb55/hb.htm>.
- (24) Hsiung PC, Fang CT, Chang YY, Chen MY, Wang JD. Comparison of WHOQOL-bREF and SF-36 in patients with HIV infection. *Qual Life Res*. 2005 Feb;14(1):141-50.
- (25) Lange S, Kaiser T, Schüler Y, Skipka G, Vervölgyi V, Wieseler B. Bewertung der klinischen Relevanz bei der Nutzenbewertung – Ein formalisiertes Vorgehen zur Bewertung der Relevanz von Gruppenunterschieden auf Skalen. IQWiG im Dialog 2010. 2010. Adresse: [www.iqwig.de/download/IQWiG im Dialog 2010 Stefan Lange.pdf](http://www.iqwig.de/download/IQWiG_im_Dialog_2010_Stefan_Lange.pdf). Abgerufen am 07.11.2011.

- (26) Higgins JPT, Green S, Hrsg. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Chichester: John Wiley & Sons Ltd; 2008.
- (27) Tibotec Pharmaceuticals Ltd. A Phase IIb randomized, partially blinded, dose-finding trial of TMC278 in antiretroviral naive HIV-1 infected subjects. Primary 48-Week analysis: Tibotec Pharmaceuticals Ltd., 2007 07.06.2007. Report Nr.: TMC278-C204.
- (28) Pozniak AL, Morales-Ramirez J, Katabira E, Steyn D, Lupo SH, Santoscoy M, et al. Efficacy and safety of TMC278 in antiretroviral-naive HIV-1 patients: week 96 results of a phase IIb randomized trial. *Aids*. 2010 Jan 2;24(1):55-65.
- (29) Tibotec Pharmaceuticals Ltd. 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 96 Analysis Report: Tibotec Pharmaceuticals Ltd., 2011 24.11.2011. Report Nr.: TMC278-TiDP6-C209.
- (30) Molina JM, Cahn P, Grinsztejn B, Lazzarin A, Mills A, Saag M, et al. Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naive adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blind active-controlled trial. *Lancet*. 2011 Jul 16;378(9787):238-46.
- (31) Tibotec Pharmaceuticals Ltd. 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 96 Analysis Report: Tibotec Pharmaceuticals Ltd., 2011 24.11.2011. Report Nr.: TMC278-TiDP6-C215.
- (32) Cohen CJ, Andrade-Villanueva J, Clotet B, Fourie J, Johnson MA, Ruxrungtham K, et al. Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naive adults infected with HIV-1 (THRIVE): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet*. 2011 Jul 16;378(9787):229-37.
- (33) Beusterien KM, Dziekan K, Flood E, Harding G, Jordan JC. Understanding patient preferences for HIV medications using adaptive conjoint analysis: feasibility assessment. *Value Health*. 2005 Jul-Aug;8(4):453-61.
- (34) Schrijvers R, Desimmie BA, Debyser Z. Rilpivirine: a step forward in tailored HIV treatment. *Lancet*. 2011 Jul 16;378(9787):201-3.
- (35) Garcia F, de Lazzari E, Plana M, Castro P, Mestre G, Nomdedeu M, et al. Long-term CD4+ T-cell response to highly active antiretroviral therapy according to baseline CD4+ T-cell count. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004 Jun 1;36(2):702-13.
- (36) O'Brien WA, Hartigan PM, Martin D, Esinhart J, Hill A, Benoit S, et al. Changes in plasma HIV-1 RNA and CD4+ lymphocyte counts and the risk of progression to AIDS. Veterans Affairs Cooperative Study Group on AIDS. *N Engl J Med*. 1996 Feb 15;334(7):426-31.
- (37) Volberding PA, Deeks SG. Antiretroviral therapy and management of HIV infection. *Lancet*. 2010 Jul 3;376(9734):49-62.
- (38) Wainberg MA, Jeang KT. 25 years of HIV-1 research - progress and perspectives. *BMC Med*. 2008;6:31.
- (39) Lohse N, Hansen AB, Pedersen G, Kronborg G, Gerstoft J, Sorensen HT, et al. Survival of persons with and without HIV infection in Denmark, 1995-2005. *Ann Intern Med*. 2007 Jan 16;146(2):87-95.
- (40) Mocroft A, Vella S, Benfield TL, Chiesi A, Miller V, Gargalianos P, et al. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. EuroSIDA Study Group. *Lancet*. 1998 Nov 28;352(9142):1725-30.

- (41) Palella FJ, Jr., Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med.* 1998 Mar 26;338(13):853-60.
- (42) Vittinghoff E, Scheer S, O'Malley P, Colfax G, Holmberg SD, Buchbinder SP. Combination antiretroviral therapy and recent declines in AIDS incidence and mortality. *J Infect Dis.* 1999 Mar;179(3):717-20.
- (43) Mofenson LM, Lambert JS, Stiehler ER, Bethel J, Meyer WA, 3rd, Whitehouse J, et al. Risk factors for perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in women treated with zidovudine. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Study 185 Team. *N Engl J Med.* 1999 Aug 5;341(6):385-93.
- (44) Wood E, Kerr T, Marshall BD, Li K, Zhang R, Hogg RS, et al. Longitudinal community plasma HIV-1 RNA concentrations and incidence of HIV-1 among injecting drug users: prospective cohort study. *Bmj.* 2009;338:b1649.
- (45) Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, Serwadda D, Li C, Wabwire-Mangen F, et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group. *N Engl J Med.* 2000 Mar 30;342(13):921-9.
- (46) Dieffenbach CW, Fauci AS. Universal voluntary testing and treatment for prevention of HIV transmission. *Jama.* 2009 Jun 10;301(22):2380-2.
- (47) Montaner JS, Hogg R, Wood E, Kerr T, Tyndall M, Levy AR, et al. The case for expanding access to highly active antiretroviral therapy to curb the growth of the HIV epidemic. *Lancet.* 2006 Aug 5;368(9534):531-6.
- (48) Hoffmann C, Rockstroh JK, Hrsg. HIV 2010. www.hivbuch.de: Medizin Fokus Verlag; 2010.
- (49) Sethi AK, Celentano DD, Gange SJ, Moore RD, Gallant JE. Association between adherence to antiretroviral therapy and human immunodeficiency virus drug resistance. *Clin Infect Dis.* 2003 Oct 15;37(8):1112-8.
- (50) Stone VE, Jordan J, Tolson J, Miller R, Pilon T. Perspectives on adherence and simplicity for HIV-infected patients on antiretroviral therapy: self-report of the relative importance of multiple attributes of highly active antiretroviral therapy (HAART) regimens in predicting adherence. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004 Jul 1;36(3):808-16.
- (51) Marcus U, Starker A. HIV und AIDS. Berlin: Robert Koch Institut; 2006.
- (52) Cicconi P, Cozzi-Lepri A, Castagna A, Trescarichi EM, Antinori A, Gatti F, et al. Insights into reasons for discontinuation according to year of starting first regimen of highly active antiretroviral therapy in a cohort of antiretroviral-naïve patients. *HIV Med.* 2010 Feb;11(2):104-13.
- (53) Mühlbacher AC, Stoll M, Biteeva I, Ranneberg B, Nübling M. Discrete Choice Experiments in HIV/AIDS treatment: Expert Judgement in comparison to patient preferences. International Society for Pharmacoeconomics and Outcome Research (ISPOR) 14th Annual European Congress; 05.-08.11.2011; Madrid2011. p. PIN90.
- (54) 5. Kapitel der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 20. Januar 2011, veröffentlicht im Bundesanzeiger 2011, S. XXX, in Kraft getreten am 22. Januar 2011, (2011).
- (55) Mellors JW, Kingsley LA, Rinaldo CR, Jr., Todd JA, Hoo BS, Kokka RP, et al. Quantitation of HIV-1 RNA in plasma predicts outcome after seroconversion. *Ann Intern Med.* 1995 Apr 15;122(8):573-9.

- (56) O'Brien WA, Hartigan PM, Daar ES, Simberkoff MS, Hamilton JD. Changes in plasma HIV RNA levels and CD4+ lymphocyte counts predict both response to antiretroviral therapy and therapeutic failure. VA Cooperative Study Group on AIDS. *Ann Intern Med.* 1997 Jun 15;126(12):939-45.
- (57) Randomised trial of addition of lamivudine or lamivudine plus loviride to zidovudine-containing regimens for patients with HIV-1 infection: the CAESAR trial. *Lancet.* 1997 May 17;349(9063):1413-21.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene bibliografische Literaturrecherche an, und zwar einzeln für jede Datenbank. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Geben Sie zusätzlich an, für welchen Abschnitt von Modul 4 die Suche durchgeführt wurde.

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

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

¹⁷ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

Für das zu bewertende Arzneimittel Rilpivirin wurde eine Zulassung in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wurde, am 20.05.2011 (USA), also innerhalb von 12 Monaten vor dem Zeitpunkt der Dossiereinreichung, erteilt. Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche war daher im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Rilpivirin nicht erforderlich.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die in Abschnitt 4.2.3.3 beschriebene Suche in Studienregistern an, und zwar einzeln für jedes Studienregister. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. *clinicaltrials.gov*), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. *http://www.clinicaltrials.gov*), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Geben Sie zusätzlich an, für welchen Abschnitt von Modul 4 die Suche durchgeführt wurde.

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

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

Die Suche nach registrierten Studien mit Rilpivirin erfolgte anhand spezifischer Stichwörter. Gesucht wurde in den Studienregistern *clinicaltrials.gov*, *clinicalstudyresults.org* und ICTRP. Die Suche erfolgte für Abschnitt 4.3.1.1.2.

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	17.11.2011
Suchstrategie	rilpivirine OR TMC278 OR edurant [ALL-Fields] AND (Phase II OR Phase III OR Phase IV) [Phase]
Treffer	9

Tabelle 4-121: Abgeschlossene, laufende und abgebrochene Studien des zu bewertenden Arzneimittels Rilpivirin aus der Studienregistersuche in *ClinicalTrials.gov*

Status	Identifikation (Register)	Identifikation (Janssen-Cilag)	Beschreibung und Link zur Studie
Laufend, nicht rekrutierend	NCT01286740		Study to Evaluate Switching From a Regimen Consisting of a Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Single Tablet Regimen (STR) to Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Disoproxil Fumarate STR
Laufend, Studienein-schluss durch Einladung	NCT01266902	TMC278-TiDP6-C222	TMC278-TIDP6-C222 - Roll-over Trial for Continued TMC278 Access
Laufend, nicht rekrutierend	NCT00110305	TMC278-C204	TMC278-C204: TMC278 in Treatment Naive HIV-1 Infected Subjects
Laufend	NCT00799864	TMC278-TiDP38-C213 (PAINT)	TMC278-TiDP38-C213 (PAINT): An Open Label Trial to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, Tolerability and Antiviral Efficacy of TMC278 in Antiretroviral Naive HIV-1 Infected Adolescents
Abgebrochen	NCT01049932		Pre-Exposure Prophylaxis Using TMC278LA
Laufend, nicht rekrutierend	NCT00540449	TMC278-TiDP6-C209	TMC278-TiDP6-C209: A Clinical Trial in Treatment Naive HIV-1 Patients Comparing TMC278 to Efavirenz in Combination With Tenofovir + Emtricitabine.
Laufend, nicht rekrutierend	NCT00543725	TMC278-TiDP6-C215	TMC278-TiDP6-C215: A Clinical Trial in Treatment Naive HIV-subjects Patients Comparing TMC278 to Efavirenz in Combination With 2 Nucleoside/Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors
Laufend, nicht rekrutierend	NCT01252940		Study to Evaluate Switching From Regimens Consisting of Ritonavir-boosted Protease Inhibitor (PI) and Two Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs) to a Fixed Dose Tablet Containing Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir DF
Laufend, nicht rekrutierend	NCT01309243		Study to Evaluate the Safety and Efficacy of a Single Tablet Regimen of Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Compared With a Single Tablet Regimen of Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults.

Studienregister	clinicalstudyresults.org
Internetadresse	http://www.clinicalstudyresults.org/
Datum der Suche	17.11.2011
Suchstrategie	Eine Auswahl über die vorgegebene Eingabemaske ist für rilpivirine/TMC278/edurant nicht möglich
Treffer	0

Die Eingabemaske der Datenbank *clinicalstudyresults.org* stellte das zu bewertende Arzneimittel nicht als auswählbaren Suchbegriff zur Verfügung. Es konnten demzufolge keine Studien identifiziert werden.

Studienregister	ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	29.08.2011
Suchstrategie	rilpivirine OR TMC278 OR edurant [Intervention] AND "All" [Recruitment Status]
Treffer	23

Tabelle 4-122: Abgeschlossene, laufende und abgebrochenen Studien des zu bewertenden Arzneimittels Rilpivirin aus der Studienregistersuche im ICTRP

Status	Identifikation (Register)	Identifikation (Janssen-Cilag)	Beschreibung und Link zur Studie
Laufend	CTRI/2011/06/001796		<u>A clinical trial to study the effects and the antiviral activity of TMC278 in HIV-1 infected adolescent patients aged 12 to 18 years</u>
Nicht rekrutierend	NCT01336829		<u>TMC125IFD1001 - Drug-Drug Interaction of Etravirine With Telaprevir and TMC278 With Telaprevir.</u>
Nicht rekrutierend	NCT01309243		<u>Study to Evaluate the Safety and Efficacy of a Single Tablet Regimen of Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Compared With a Single Tablet Regimen of Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults.</u>
Nicht rekrutierend	NCT01286740		<u>Study to Evaluate Switching From a Regimen Consisting of a Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Single Tablet Regimen (STR) to Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Disoproxil Fumarate STR</u>
Laufend	NCT01275443		<u>Study in Healthy Volunteers of the Safety and Metabolism of Different Doses of the Anti-HIV Drug TMC278LA.</u>
Nicht rekrutierend	NCT01288755		<u>TMC278-TiDP6-C153 - A Study in Healthy Volunteers Investigating the Pharmacokinetic Interaction Between TMC278 and Raltegravir</u>
Nicht rekrutierend	NCT01268839		<u>A Phase I, Open-label Trial to Explore the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of TMC278 (Rilpivirine) 25 mg Once Daily Following a 2-week Period Receiving Efavirenz, in Healthy Male and Female Volunteers</u>
Nicht rekrutierend	NCT01266902		<u>TMC278-TIDP6-C222 - Roll-over Trial for Continued TMC278 Access</u>
Laufend	NCT01252940		<u>Study to Evaluate Switching From Regimens Consisting of Ritonavir-boosted Protease Inhibitor (PI) and Two Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs) to a Fixed Dose Tablet Containing Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir DF</u>

Status	Identifikation (Register)	Identifikation (Janssen-Cilag)	Beschreibung und Link zur Studie
Nicht rekrutierend	NCT01205139		<u>TMC435-TiDP16-C114 - A Study in Healthy Volunteers Investigating the Pharmacokinetic Interaction Between TMC435 and the Antiretroviral Agents TMC278 and Tenofovir</u>
Nicht rekrutierend	NCT01049932		<u>Pre-Exposure Prophylaxis Using TMC278LA</u>
Nicht rekrutierend	NCT01031589		<u>TMC278-TiDP15-C158 - A Study to Examine the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of a Single Dose or Three Successive Doses of Intramuscularly (IM) Injected Long Acting Formulation of TMC278</u>
Nicht rekrutierend	NCT01001247		<u>TMC278-TiDP6-C154: Evaluation of the Possible Influence of Omeprazole Intake - and the pH Increase in the Stomach Triggered by Omeprazole Intake - on the Blood Levels of TMC278 in Healthy Volunteers</u>
Nicht rekrutierend	NCT00812292		<u>TMC278-TiDP38-C145: A Bioavailability Study in Healthy Adult Volunteers to Evaluate 3 Pediatric Formulations of TMC278 (a Solution, a Suspension, and Granules) Compared to an Adult Tablet Formulation</u>
Rekrutierend	NCT00799864		<u>TMC278-TiDP38-C213 (PAINT): An Open Label Trial to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, Tolerability and Antiviral Efficacy of TMC278 in Antiretroviral Naive HIV-1 Infected Adolescents</u>
Nicht rekrutierend	NCT00744770		<u>TMC278-TiDP6-C121: Drug-drug Interaction Trial to Investigate the Potential Interaction Between TMC278 25 mg Daily and Methadone, at Steady State.</u>
Nicht rekrutierend	NCT00744809		<u>TMC278-TiDP6-C152: A Study to Assess the Effects of TMC278 and Efavirenz (EFV) on the QT/QTc Interval (Heart Conduction and Heart Rhythm) in Healthy Volunteers.</u>
Nicht rekrutierend	NCT00741741		<u>TMC278-TiDP15-C150: Trial to Examine Safety, Tolerability and Plasma Pharmacokinetics of Multiple Doses of TMC278LA.</u>
Nicht rekrutierend	NCT00739622		<u>TMC278-TiDP6-C136: Effect of TMC278 on Ethinylestradiol and Norethindrone in Healthy Women.</u>

Status	Identifikation (Register)	Identifikation (Janssen-Cilag)	Beschreibung und Link zur Studie
Nicht rekrutierend	NCT00736905		<u>TMC278-TiDP6-C130: Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of TMC278 in Subjects With Mildly or Moderately Impaired Hepatic Function.</u>
Nicht rekrutierend	NCT00543725		<u>TMC278-TiDP6-C215: A Clinical Trial in Treatment Naive HIV-subjects Patients Comparing TMC278 to Efavirenz in Combination With 2 Nucleoside/Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors</u>
Nicht rekrutierend	NCT00540449		<u>TMC278-TiDP6-C209: A Clinical Trial in Treatment Naive HIV-1 Patients Comparing TMC278 to Efavirenz in Combination With Tenofovir + Emtricitabine.</u>
Nicht rekrutierend	NCT00110305		<u>TMC278-C204: TMC278 in Treatment Naive HIV-1 Infected Subjects</u>

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.

Für das zu bewertende Arzneimittel Rilpivirin wurde eine Zulassung in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wurde, am 20.05.2011 (USA) erteilt, also innerhalb von 12 Monaten vor dem Zeitpunkt der Dossiereinreichung. Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Rilpivirin war daher nicht erforderlich.

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 4-123 (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						
n.z.						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
n.z.						
<p>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. n.z.: nicht zutreffend</p>						

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 4-124 (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						
n.z.						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
C204	ja	ja	nein	ja (20, 27)	ja (clinicaltrials.gov [NCT00110305], ICTRP [NCT00110305])	ja (28)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor ist oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt ist. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. n.z.: nicht zutreffend</p>						

Anhang 4-F: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 0 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-125 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 4-125 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-125 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TMC278-TiDP6-C209 (C209)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Nichtunterlegenheitsstudie (zur 12% Grenze) von Rilpivirin gegenüber Efavirenz in der Behandlung von nicht vorbehandelten HIV-1 Patienten bzgl. Wirksamkeit und Sicherheit
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisiert, doppelblind, multizentrisch, Phase-III, aktivkontrolliert, parallel, Zuteilungsverhältnis 1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Änderung 1 (05. August 2008)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Portiokappe wird als Kontrazeptiva nicht empfohlen • Hinzufügen von Hypomagnesiämie zu Ausschlusskriterium 11 und zu den Austrittskriterien. Hinzufügen von Serum Magnesium zu Bewertung der Serum Elektrolyte im Sicherheits Biochemie Panel • Hinzufügen von PK Probennahme wenn zusätzliche Sicherheits-Überwachungs-EKGs gemacht werden (innerhalb 10 Minuten nach dem ungeplanten EKG) • Erweiterung der Liste der NNRTI RAMs um E138A und E138R • Aktualisierung der Tabelle der Wechselwirkungen von Rilpivirin mit anderen Medikamenten um Medikamente die mit einem Risiko für Torsades de Pointes assoziiert sind • Hinzufügen der Anzeichen und Symptome der Nebenniereninsuffizienz und Verwaltung endokrinologischer Funde zum Abschnitt „Spezifische Toxizitäten“ • Modifikationen und Klarstellungen im statistischen Abschnitt die nicht die Analyse ändern • Weitere geringfügige Änderungen <p>Änderung 2 (16. Dezember 2009)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für Patienten mit abnormen grundlegenden und/oder stimulierten Cortisolwerten an der <i>Baseline</i>, die sich zu irgendeinem Zeitpunkt nach der <i>Baseline</i> mit abnormen grundlegenden und/oder stimulierten Cortisolwerten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>präsentieren, sollten die Notwendigkeit und die zeitliche Planung eines ungeplanten ACTH Stimulationstests mit dem Sponsor abgesprochen werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ausser für Patienten mit klinischen Anzeichen oder Symptomen oder Abnormalitäten der Laborwerte, kann der ungeplante ACTH Test bei der nächsten Untersuchung gemacht werden • Nachprüfung (hinsichtlich eGFR) sollte spätestens eine Woche nach der Verfügbarkeit der Ergebnisse des eGFR durchgeführt werden • Zusätzlicher Untersuchungs- und Bewertungsplan für die post-96-Wochen Behandlungsperiode • Ausschluss der Patienten sobald Viruslast um mindestens 0,5 log₁₀ HIV-1 RNA Viruskopien über dem Tiefstand und Fund von mindestens einer NNRTI oder N(t)RTI Resistenz-assoziierten Mutation, die beim <i>Screening</i> und/oder der <i>Baseline</i> noch nicht da war. • Hinzufügen eines „kardiovaskuläre Sicherheit“ Abschnitts unter spezifischen Toxizitäten • Weitere geringfügige Änderungen
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 18 Jahre oder älter, männlich oder weiblich 2. Nachgewiesene HIV-1 Infektion 3. Unterschriebene ICF 4. Fähigkeit die Studienprotokoll Anforderungen einzuhalten 5. Nicht vorbehandelt bzgl. Therapeutischem HIV Impfstoff oder einem ARV Medikament vor dem <i>Screening</i> 6. HIV-1 Plasma-Viruslast beim <i>Screening</i> ≥ 5000 Kopien/ml <p>Anmerkung: Nachprüfung der HIV-1 Plasma-Viruslast für Eignung war nur einmal erlaubt, während einer ungeplanten Untersuchung während der <i>Screening</i> Periode</p> <ol style="list-style-type: none"> 7. Prüfarzt befand es für angebracht eine ARV-Therapie zu beginnen, basierend auf medizinischer Verfassung des Patienten und unter Berücksichtigung der Leitlinien zur Behandlung einer HIV-1

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Infektion</p> <p>Anmerkung: Zum Zeitpunkt der Verfassung des Protokolls wurde der Start einer HIV-1 Behandlung empfohlen sobald die CD4-Zellzahlen unter einem Wert von 350 waren. Es könnte aber auch Situationen geben die einen früheren Start berechtigen.</p> <p>8. Empfindlichkeit für TDF und FTC, basierend auf Ergebnisse beim <i>Screening</i> oder auf historischen Daten.</p> <p>9. Einverständnis vor der <i>Baseline</i>-Untersuchung, keine ARV-Therapie zu beginnen</p> <p>10. Generelle Verfassung des Patienten beeinflusst die Bewertungen und die Beendigung der Studie nicht</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <p>1. Jegliche vorherige Behandlung mit therapeutischem HIV Impfstoff oder der Gebrauch von arvs, einschließlich Gebrauch von Nevirapine zur Prävention von vertikaler HIV Übertragung</p> <p>2. Dokumentierter genotypischer Nachweis einer NNRTI Resistenz beim <i>Screening</i> oder durch historische Daten in den Originaldokumenten, d. h. Min. Eines der folgenden NNRTI rams: A098G, V106A, V179E, G190E, K238N, L100I, V106M, Y181C, G190Q, K238T, K101E, V108I, Y181I, G190S, Y318F, K101P, E138A, Y181V, G190T, K101Q, E138G, Y188C, P225H, K103H, E138K, Y188H, F227C, K103N, E138Q, Y188L, M230I, K103S, E138R, G190A, M230L, K103T, V179D, G190C, P236L</p> <p>3. Vorherig nachgewiesene HIV-2 Infektion</p> <p>4. Gebrauch unerlaubter Begleitmedikation innerhalb 4 Wochen vor <i>Baseline</i>-Untersuchung</p> <p>5. Jeglicher Umstand (inklusive Alkohol und Drogen Konsum) der, nach der Meinung des Prüfarztes, die Sicherheit des Patienten oder seine Befolgung des Studienprotokolls gefährdet hätte</p> <p>6. Lebenserwartung weniger als 6 Monate</p> <p>7. Momentan aktive Aids-definierende Erkrankung (Kategorie C Kondition nach <i>Centers for Disease Control [CDC] Classification System for HIV Infection 1993</i>) mit Ausnahme der folgenden:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="1002 275 1410 488">○ Stabiles kutanes Kaposi-Sarkom (d. h. Keine pulmonare oder gastrointestinale Beteiligung außer orale Läsionen) welches keine Art von systemischer Therapie während der Studienzeit benötigt <li data-bbox="1002 499 1410 1137">○ Verlustsyndrom infolge der HIV Infektion, wenn es, nach Meinung des Prüfarztes nicht aktiv progressiv ist und die Behandlung keinen Krankenhausaufenthalt fordert oder die Sicherheit des Patienten oder seine Befolgung der Studienprozeduren beeinträchtigt. Falls der Patient für ein vorherig diagnostiziertes Verlustsyndrom eine Erhaltungstherapie erhielt (evtl humanes Wachstumshormon, Appetitstimulanzien und anabolische Steroide) könnte der Patient nur geeignet zur Aufnahme in die Studie sein wenn solch eine Behandlung nicht auf der Liste der unerlaubten Medikationen steht <li data-bbox="1002 1149 1410 1451">○ Infektion mit Pneumocystis carinii Pneumonie (PCP) die als geheilt erachtet wurde und deren akute Phase vor 30 Tagen endete und für die momentan keine therapeutische Behandlung nötig war (PCP Prophylaxe war erlaubt, solange es nicht auf der Liste der unerlaubten Medikationen stand) <li data-bbox="1002 1462 1410 1984">○ Vergangenes Auftreten von Kryptokokkose die als vollständig geheilt erachtet wurde und deren akute Phase vor 30 Tagen endete und für die keine therapeutische Behandlung nötig war Bemerkung: Eine Aids-definierende Erkrankung die nicht seit mindestens 30 Tagen klinisch stabil ist, wird als gegenwärtig aktiv erachtet Bemerkung: Primäre oder sekundäre Prophylaxe für eine Aids-definierende Erkrankung war erlaubt, falls die Medikation nicht zur unerlaubten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p style="text-align: center;">Medikation gehörte</p> <p>8. Jegliche klinisch signifikante Erkrankung (z. B. Pankreatitis, Herzfunktionsstörung, aktive und signifikante psychiatrische Störung, klinischer Verdacht auf Niereninsuffizienz, Leberfunktionsstörung) oder Funde während des <i>Screening</i> oder in der medizinischen Vorgeschichte oder der ärztlichen Untersuchung das, in der Meinung des Prüfarztes das Resultat der Studie beeinträchtigt hätte</p> <p>9. Aktive Tuberkulose und/oder Behandlung der Tuberkulose beim <i>Screening</i></p> <p>Bemerkung: Patienten die während der Studie an Tuberkulose erkrankt sind wurden aus der Studie entlassen um eine geeignete Tuberkulose-Therapie zu starten</p> <p>10. Bekannte oder vermutete akute (primäre) HIV-1 Infektion</p> <p>11. Patient hatte eins oder mehr der folgenden Risikofaktoren für eine QTc-Verlängerung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Bestätigte Verlängerung des QT/QTc Intervalls, z. B. Wiederholte Demonstration eines qtcf (Fridericia Korrektur) Intervalls >450 ms im <i>Screening</i> EKG (d. h. Wiederholtes Testen um Eignung zu überprüfen war einmal erlaubt durch eine ungeplante Untersuchung während der <i>Screening</i> Periode) ○ Pathologische Q-Wellen (definiert als Q-Welle >40 ms oder Tiefe >0,4-0,5 mv) ○ Evidenz einer ventrikulären vorzeitigen Erregung ○ Elektrokardiografische Evidenz eines vollständigen oder univollständigen Linksschenkelblocks oder Rechtsschenkelblocks ○ Evidenz von Grad 2 oder 3 Herzblock ○ Intraventrikuläre Leitungsverzögerung mit QRS >120 ms ○ Bradykardie, definiert durch Sinusrate < 50 Schläge pro Minute (<i>bpm</i>)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Persönliche oder familiäre Vorgeschichte des <i>Long-QT</i>-Syndroms ○ Persönliche Vorgeschichte von Herzerkrankung, symptomatische oder asymptomatische Arrhythmien mit Ausnahme von Sinus Arrhythmien ○ Ohnmachtsanfälle ○ Risikofaktoren für Torsades de Pointes (z. B. Herzfehler, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie) <p>12. Erhalt jeglichen investigativen Medikaments oder investigativen Impfung innerhalb 90 Tage vor der ersten Einnahme der Studienmedikation</p> <p>13. Teilnahme in anderen klinischen Studien die Blutproben vom Volumen >50 ml über 6 Monate hinweg, Probensammlung oder andere interventionelle Prozeduren einschließen. Gleichzeitige Teilnahme in nicht-interventionellen Beobachtungsstudien war erlaubt, solange die Ziele dieser Studie nicht beeinflusst wurden. Gesammelte Daten aus dieser Studie konnten in der Beobachtungsstudie berichtet werden. Bemerkung: Während der Durchführung der Studie war es den Patienten verboten an jeglichen anderen Studien teilzunehmen die Blutproben vom Volumen >50 ml über 6 Monate hinweg, Probensammlung oder andere interventionelle Prozeduren einschließen</p> <p>14. Vorherig nachgewiesene klinisch signifikante Allergie oder Hypersensitivität auf irgendeine Komponente der investigativen Medikation (Rilpivirin) oder auf EFV oder TDF/FTC</p> <p>15. Schwangere oder stillende Frauen</p> <p>16. Gebärfähige Frauen ohne Gebrauch effektiver Geburtskontrollmethoden oder nicht bereit ab <i>Screening</i> bis 30 Tage nach letzter Einnahme der Studienmedikation diese Geburtskontrollmethoden fortzuführen Bemerkung: Fehlbildungen wurden in Föten von EFV-behandelten Tieren beobachtet. Auch sind die Effekte von EFV auf hormonelle Kontrazeptiva nicht vollständig charakterisiert. Deswegen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>mussten gebärfähige Frauen, um für diese Studie geeignet zu sein, zustimmen, eine der folgenden Geburtenkontrollmethoden zu benutzen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Diaphragma oder Portiokappe und männlicher Partner sollte ein Kondom benutzen ○ Hormonelles Kontrazeptiva oder intra-uterines Gerät in Kombination mit Barriere Kontrazeptiva (d. h. Männliches Kondom, Diaphragma, Portiokappe oder weibliches Kondom) ○ Nicht-heterosexuell aktiv sein, sexuell abstinert sein oder einen sterilisierten Partner haben <p>Bemerkung: Frauen die seit mindestens 2 Jahren postmenopausal sind, Frauen mit totaler Hysterektomie und Frauen die eine bilaterale Tubenligatur haben wurden als nicht gebärfähig erachtet</p> <p>Bemerkung: Weibliches und männliches Kondom sollten nicht zusammen benutzt werden, da die Reibung zwischen den beiden Produkten im Versagen eines der beiden Produkte resultieren kann</p> <p>Bemerkung: Spermiziden durften nicht benutzt werden da sie das Risiko einer HIV-1 Übertragung erhöhen können</p> <p>Bemerkung: Eine Portiokappe ist weniger effektiv bei Frauen die schon einmal ein Kind geboren haben</p> <p>17. Nicht-sterilisierte heterosexuell aktive Männer ohne Gebrauch effektiver Geburtenkontrollmethoden oder nicht bereit ab <i>Screening</i> bis 30 Tage nach letzter Einnahme der Studienmedikation diese Geburtenkontrollmethoden fortzuführen</p> <p>18. Jegliche Grad 3 oder 4 Labortoxizität gemäß der <i>Division of AIDS</i> (DAIDS) Graduierungsverzeichnis, außer:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Grad 3 Absolutzahl Neutrophile ○ Grad 3 Blutplättchen ○ Grad 3 Glukoseanstieg bei Diabetes ○ Asymptomatischer Grad 3 pankreatischer Amylase Anstieg ○ Asymptomatischer Grad 3 Triglyzeride/Cholesterol (einschließlich Lipoprotein-Cholesterol niedriger Dichte

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(LDL)) / Glukoseanstieg</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Asymptomatischer Grad 4 Triglyzeridanstieg <p>19. Nierenfunktionsstörung: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate basierend auf Kreatinin (eGFR_{creat}) < 50 ml/min</p> <p>Bemerkung: Zentrallabor sollte eGFR_{creat} mittels der Formel abgeleitet aus der <i>Modification of Diet for Renal Disease (MDRD)</i> Studie</p> <p>Bemerkung: Wiederholtes Testen von unnormalen <i>Screening</i> Werten die zum Ausschluss führten war nur einmal erlaubt durch eine ungeplante Untersuchung während der <i>Screening</i> Periode (um Eignung zu überprüfen)</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	In 21 Ländern. Überwacht von Johnson & Johnson <i>Global Clinical Operations</i> (Argentinien, Brasilien, Dänemark, Frankreich, Italien, Kanada, Niederlande, Österreich, Portugal, Puerto Rico, Rumänien, Russland, Spanien, Schweden, Taiwan, Thailand, UK und USA) und Quintiles (Australien, Mexiko und Südafrika)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Rilpivirin-Gruppe :</p> <p>Rilpivirin 25 mg Tablette (F006) plus EFV Placebo Tablette (F335) plus TDF/FTC jeweils täglich</p> <p>EFV-Gruppe :</p> <p>EFV 600 mg Tablette (F343 oder F344)* plus Rilpivirin Placebo Tablette (F013) plus TDF/FTC jeweils täglich</p> <p>Feste <i>Backbone</i>-Behandlung besteht aus TDF (300 mg täglich, oral) und FTC (200 mg täglich, oral) verabreicht als eine Truvada[®] Tablette</p> <p>* F343 wurde in den USA und F344 wurde in der EU hergestellt</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>Primäres Zielkriterium:</p> <p>Nachweis einer Nichtunterlegenheit der Behandlung mit Rilpivirin, verabreicht als 25 mg täglich, verglichen mit der Kontrollgruppe (EFV), in Bezug auf den Anteil an virologischen <i>Respondern</i> (Plasma-Viruslast < 50 Kopien/ml, gemäß <i>time to loss of virologic response</i> (TLOVR) Algorithmus) nach 48 Wochen, bei nicht vorbehandelten</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>HIV-1 infizierten erwachsenen Patienten, mit einer maximal erlaubten Differenz von 12%.</p> <p>Sekundäre Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nichtunterlegenheit von Rilpivirin verglichen mit EFV mit einer maximal erlaubten Differenz von 10% nach 48 Wochen für den primären Wirksamkeitsendpunkt (Anteil an Patienten die „virologisches Ansprechen“ erreichten, definiert als Plasma-Viruslast < 50 Kopien/ml [TLOVR] nach 48 Behandlung) • Im Falle einer bestehenden Nichtunterlegenheit: Bewertung der Überlegenheit in Wirksamkeit von Rilpivirin verglichen mit EFV • Bewertung und Vergleich der Verträglichkeit von Rilpivirin wenn eingenommen als 25 mg täglich versus EFV über 48 und 96 Wochen • Bewertung und Vergleich der antiviralen Aktivität von Rilpivirin wenn eingenommen als 25 mg täglich versus EFV über 48 und 96 Wochen • Bewertung und Vergleich immunologischer Veränderungen (gemessen durch <i>Cluster of Differentiation 4</i> (Unterscheidungsgruppen) [CD4]⁺ Zellzahlen) in der Rilpivirin Gruppe versus jener in der EFV Gruppe über 48 und 96 Wochen • Bewertung der Entwicklung des viralen Genotyps und Phänotyps über 48 und 96 Wochen • Bewertung der Populations-Pharmakokinetik und der Pharmakokinetik/Pharmakodynamik Beziehung für Wirksamkeit und Sicherheit von Rilpivirin. Der Einfluss von Kovariaten (z. B. Körpergewicht, Alter, Geschlecht, Ethnische Zugehörigkeit) auf die Populations-Pharmakokinetik wurde untersucht • Bewertung des <i>preference-based</i> Gesundheitsstatus (gemessen durch Short-Form-36 Version 2 [SF-36v2]) und medizinische Ressourcennutzung für den Gebrauch in zukünftigen wirtschaftlichen Bewertungen • Bewertung der Behandlungs-<i>Compliance</i> gemessen durch <i>Modified Medication</i>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<i>Adherence Self Report Inventory (M-MASRI)</i>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Basierend auf Ergebnissen vorheriger Studien mit Efavirenz wird eine virologische Ansprechrate von 70-80% erwartet. Eine Ansprechrate von 75% zu Woche 48 für beide Behandlungsgruppen annehmend, wurde eine Patientenzahl von 340 Personen pro Behandlungsgruppe errechnet um eine Nichtunterlegenheit zur 12% Grenze mit einer Power von 95% zu erreichen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Erste Zwischenanalyse wenn 340 randomisierte Patienten (50% der geplanten Anzahl an Patienten) ≥ 12 Wochen der Behandlung erreicht haben oder abgebrochen haben. Zweite Zwischenanalyse wenn fast alle randomisierten Patienten 24 Wochen der Behandlung erreicht haben oder abgebrochen haben. Die Daten dieser Analysen wurden nur von <i>Data and Safety Monitoring Board (DSMB)</i> genutzt und nicht von Tibotec Pharmaceuticals oder Personal im Zentrum. Aufgrund dieser Zwischenanalysen entschied das DSMB dass die Studie ungeändert weitergehen soll.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Vordefinierte Randomisationspläne und zentrales Randomisationssystem
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Stratifizierung nach <i>Screening</i> Plasma-Viruslast (≤ 100.000 Kopien/ml, $>100.000 - \leq 500.000$ Kopien/ml, >500.000 Kopien/ml) in permuttierten Blöcken
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	Zuteilung bei der <i>Baseline</i> -Untersuchung durch IWRS (von <i>Perceptive Informatics, East Windsor, New Jersey, USA</i>), Geheimhaltung der Behandlungsfolge ist gegeben
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?	Prüfarzt konsultierte bei der <i>Baseline</i> -Untersuchung das IWRS und teilte nach dessen Instruktionen die Patienten den Gruppen zu
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	a) Ja b) Ja c) Ja

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Rilpivirin Tablette und Efavirenz Tablette hatten keine beabsichtigte Ähnlichkeit. Doppel-Dummy Design: Wirkstoff-Tablette und Placebo waren identisch im Aussehen
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Populationen</p> <p><u>Intention-to-treat (ITT) Population</u> Alle randomisierten Patienten die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhielten, unabhängig von Ihrer <i>Compliance</i> mit dem Protokoll oder deren Eignung</p> <p><u>Per Protocol (PP) Population</u> Alle randomisierten Patienten die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhielten und keine schweren Protokollverstöße während der Studie begangen haben</p> <p><u>Wirksamkeit</u></p> <p>Primäranalyse Virologische Ansprechrate: Logistisches Regressionsmodell adjustiert für Behandlungsgruppe und Benutzung von <i>Baseline</i>-log₁₀ Plasma-Viruslast als kontinuierliche Variable</p> <p>Sekundäranalyse</p> <ul style="list-style-type: none"> • Virologische Ansprechrate (kontinuierliche <i>Baseline</i>-Viruslast): Logistische Regression • Virologische Ansprechrate (kategoriale <i>Baseline</i>-Viruslast): Logistische Regression • Virologische Ansprechrate: Multivariate logistische Regression • Virologische Ansprechrate: Stratum-adjustierte Mantel-Haenszel Analyse • Virologische Ansprechrate: Longitudinales Modell • Zeit bis virologisches Ansprechen: Kaplan-Meier und Cox Proportional Hazard Modell <p><u>Resistenzen</u> Explorative Analyse</p> <p><u>Sicherheit</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse: Odds Ratio, Fisher's exakter Test und deskriptive Analyse • Klinische Labortests: Deskriptive Analyse • Kardiovaskuläre Sicherheit: Deskriptive Statistik und Wilcoxon's Rangsummen Test • Ärztliche Untersuchung: Auflistung • Anthropometrische Untersuchungen (BMI): Wilcoxon's Rangsummentest <p>SF-36v2 Deskriptive Analyse und ANCOVA (mit Behandlung als Faktor und Baseline-Viruslast, <i>Baseline</i>-CD4 Zellzahlen und <i>Baseline</i> SF-36v2 Gesamt- /Teil-Score als Kovariate. <i>Least Squares Means</i>)</p> <p>Pharmakokinetik <i>Area under the Curve</i> (Fläche unter der Kurve, AUC), deskriptiv</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><u>Subgruppenanalysen für Virologische Ansprechrate stratifiziert nach:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Baseline</i> Viruslast Kategorien (logistische Regression) • <i>Baseline</i> CD4-Zellzahlen Kategorien • Region • Ethnische Zugehörigkeit • Geschlecht • Alter <p><u>Subgruppenanalysen für „Zeit bis zum Virologischen Ansprechen“ stratifiziert nach:</u> <i>Baseline</i> Viruslast Kategorien (Log-Rank Analyse, Kaplan-Meier)</p> <p><u>Subgruppenanalysen für „Zeit bis zum Virologischen Versagen“ stratifiziert nach:</u> <i>Baseline</i> Viruslast Kategorien (Log-Rank Modell)</p> <p><u>Subgruppenanalysen für CD4-Zellzahlen stratifiziert nach:</u> <i>Baseline</i> Viruslast Kategorien (Mittelwertsunterschied)</p>
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Flowchart s.u.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch	Rilpivirin vs Efavirenz

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) 346 vs 348 b) 346 vs 344 c) 346 vs 344
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	4 Patienten in Efavirenz Gruppe randomisiert aber nicht behandelt. Gründe: Patient hat nicht alle Ein-/Ausschlusskriterien erfüllt: n=1 Patient ungeeignet die Studie fortzusetzen (n=3)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Start: 21. April 2008 Woche 48 Daten <i>Cut-Off</i> : 01. Februar 2010
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie endete regulär
a: nach CONSORT 2010.		

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

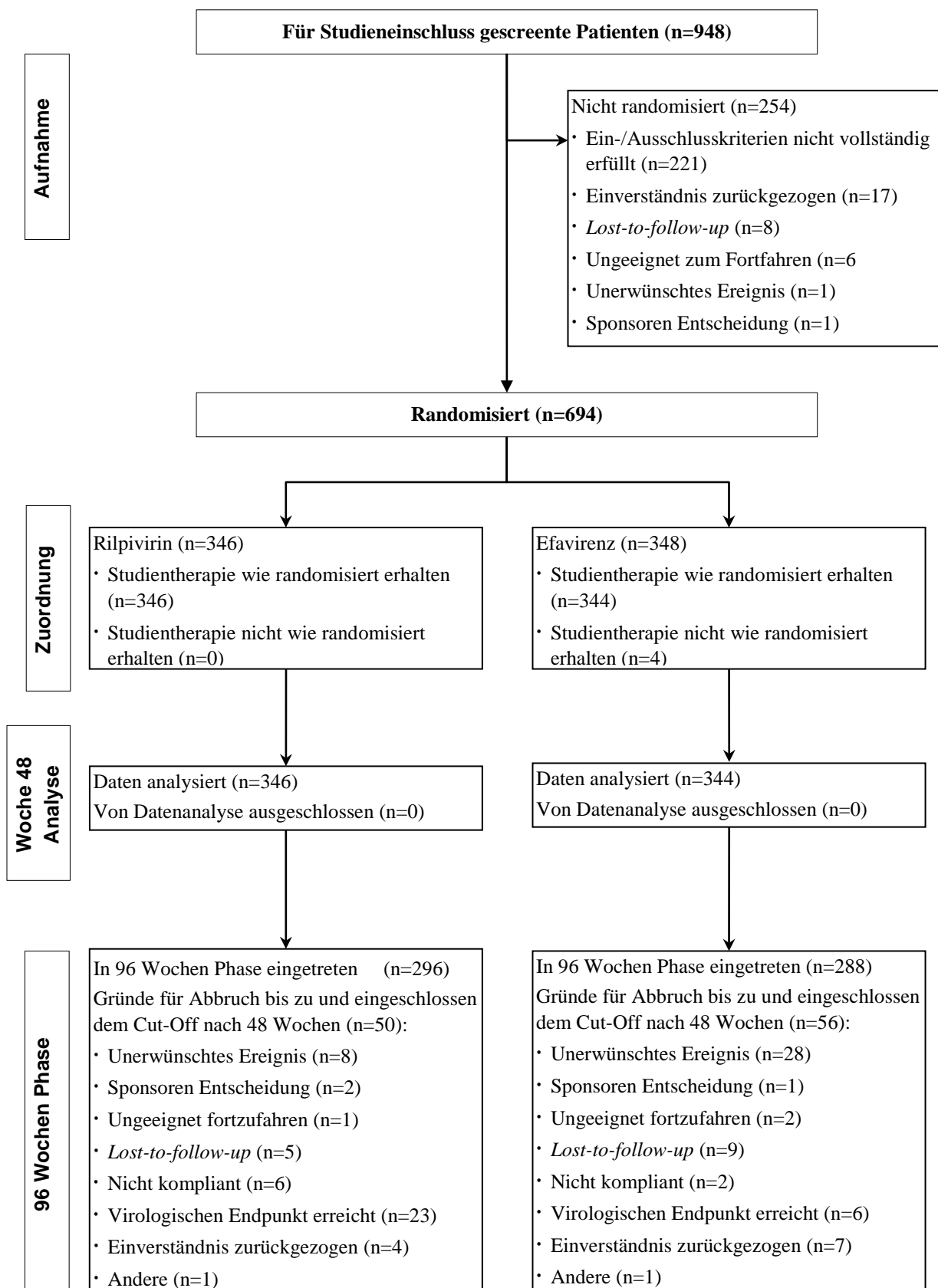


Abbildung 99: Flow Chart zu Studie TMC278-TiDP6-C209 (C209)

Tabelle 4-126 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TMC278-TiDP6-C215 (C215)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Nichtunterlegenheitsstudie (zur 12% Grenze) von TMC278 gegenüber Efavirenz in der Behandlung von nicht vorbehandelten HIV-1 Patienten bzgl. Wirksamkeit und Sicherheit
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisiert, doppelblind, multizentrisch, Phase-III, aktivkontrolliert, parallel, Zuteilungsverhältnis 1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Änderung 1 (06. August 2008)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Portiokappe wird als Kontrazeptiva nicht empfohlen • Hinzufügen von Hypomagnesiämie zu Ausschlusskriterium 11 und zu den Austrittskriterien. Hinzufügen von Serum Magnesium zu Bewertung der Serum Elektrolyte im Sicherheits Biochemie Panel • Korrektur des Ausschlusskriteriums 14 um Konsistenz mit anderen Abschnitten des Protokolls zu gewährleisten. Hinzufügen von zwei <i>Backbone</i>-Behandlungen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Zidovudin (AZT)/ Lamivudin (3TC) ○ Tenofovir disproxil fumarat (TDF)/ Emtricitabin (FTC) • Hinzufügen von PK Probennahme wenn zusätzliche Sicherheits-Überwachungs-EKGs gemacht werden (innerhalb 10 Minutennach dem ungeplanten EKG) • Klarstellung des HLA-B*5701 Testens: Patienten mit vorherig nachgewiesenen HLA-B*5701 negativ Ergebnis mussten kein wiederholtes HLA-B*5701 Testen im <i>Screening</i> nachweisen • Erweiterung der Liste der NNRTI RAMs um E138A und E138R • Aktualisierung der Tabelle der Wechselwirkungen von TMC278 mit anderen Medikamenten um Medikamente die mit einem Risiko für Torsades de Pointes assoziiert sind • Unerwünschtes Ereignis „Nierenfunktionsstörung, einschließlich Nierenversagen und Fanconisches

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Syndrom (renale tubuläre Verletzung mit schwerer Hypophosphatämie)“ wurde hinzugefügt als Grund die <i>Backbone</i>-Behandlung zu wechseln, da es ein bekannter Nebeneffekt von Truvada[®] ist</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügen von Cystatin C zu Sicherheits Biochemie Laborbewertungen • Hinzufügen der Anzeichen und Symptome der Nebenniereninsuffizienz und Verwaltung endokrinologischer Funde zum Abschnitt „Spezifische Toxizitäten“ • Modifikationen und Klarstellungen im statistischen Abschnitt die nicht die Analyse ändern • Löschung der Expertenempfehlung bei ABC-bezüglichen Hypersensitivitätsreaktionen • Weitere geringfügige Änderungen <p>Änderung 2 (7. Dezember 2009)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für Patienten mit abnormen grundlegenden und/oder stimulierten Cortisolwerten an der <i>Baseline</i> die sich zu irgendeinem Zeitpunkt nach der <i>Baseline</i> mit abnormen grundlegenden und/oder stimulierten Cortisolwerten präsentieren, sollten die Notwendigkeit und die zeitliche Planung eines ungeplanten ACTH Stimulationstests mit dem Sponsor abgesprochen werden. • Außer für Patienten mit klinischen Anzeichen oder Symptomen oder Abnormalitäten der Laborwerte, kann der ungeplante ACTH Test bei der nächsten Untersuchung gemacht werden • Nachprüfung (hinsichtlich eGFR) sollte spätestens eine Woche nach der Verfügbarkeit der Ergebnisse des eGFR durchgeführt werden • Zusätzlicher Untersuchungs- und Bewertungsplan für die post-96-Wochen Behandlungsperiode • Hinzufügen eines Ausschlusskriteriums: Ausschluss der Patienten sobald Viruslast um mindestens 0,5 log₁₀ HIV-1 RNA Viruskopien über dem Tiefstand und Fund von mindestens einer NNRTI oder N(t)RTI Resistenz-assoziierten Mutation, die beim <i>Screening</i> und/oder der <i>Baseline</i> noch nicht da war.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügen eines „kardiovaskuläre Sicherheit“ Abschnitts unter spezifischen Toxizitäten • Weitere geringfügige Änderungen
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 18 Jahre oder älter, männlich oder weiblich 2. Nachgewiesene HIV-1 Infektion 3. Unterschriebene ICF 4. Fähigkeit die Studienprotokoll Anforderungen einzuhalten 5. Nicht vorbehandelt bzgl. therapeutischem HIV Impfstoff oder einem ARV Medikament vor dem <i>Screening</i> 6. HIV-1 Plasma-Viruslast beim <i>Screening</i> ≥ 5000 Kopien/ml Anmerkung: Nachprüfung der HIV-1 Plasma-Viruslast für Eignung war nur einmal erlaubt, während einer ungeplanten Untersuchung während der <i>Screening</i> Periode 7. Prüfarzt befand es für angebracht eine ARV-Therapie zu beginnen, basierend auf medizinischer Verfassung des Patienten und unter Berücksichtigung der Leitlinien zur Behandlung einer HIV-1 Infektion Anmerkung: Zum Zeitpunkt der Verfassung des Protokolls wurde der Start einer HIV-1 Behandlung empfohlen sobald die CD4-Zellzahlen unter einem Wert von 350 waren. Es könnte aber auch Situationen geben die einen früheren Start berechtigen. 8. Empfindlichkeit für ABC und 3TC, AZT und 3TC und/oder TDF und FTC, basierend auf Ergebnisse beim <i>Screening</i> oder auf historischen Daten. 9. Patienten die ABC in ihrer <i>Backbone-Therapie</i> erhielten, mussten HLA-B*5701 negativ sein. (Wiederholtes Testen nach einem negativen Testen war nicht nötig) 10. Einverständnis vor der <i>Baseline</i> Untersuchung keine ARV-Therapie zu beginnen 11. Generelle Verfassung des Patienten beeinflusst die Bewertungen und die Beendigung der Studie nicht

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ausschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Jegliche vorherige Behandlung mit therapeutischem HIV Impfstoff oder der Gebrauch von arvs, einschließlich Gebrauch von Nevirapine zur Prävention von vertikaler HIV Übertragung 2. Dokumentierter genotypischer Nachweis einer NNRTI Resistenz beim <i>Screening</i> oder durch historische Daten in den Originaldokumenten, d. h. mindestens eines der folgenden NNRTI RAMs: A098G, V106A, V179E, G190E, K238N, L100I, V106M, Y181C, G190Q, K238T, K101E, V108I, Y181I, G190S, Y318F, K101P, E138A, Y181V, G190T, K101Q, E138G, Y188C, P225H, K103H, E138K, Y188H, F227C, K103N, E138Q, Y188L, M230I, K103S, E138R, G190A, M230L, K103T, V179D, G190C, P236L 3. Vorherig nachgewiesene HIV-2 Infektion 4. Gebrauch unerlaubter Begleitmedikation innerhalb 4 Wochen vor <i>Baseline</i> Untersuchung 5. Jeglicher Umstand (inklusive Alkohol und Drogen Konsum) der, nach der Meinung des Prüfarztes, die Sicherheit des Patienten oder seine Befolgung des Studienprotokolls gefährdet hätte 6. Lebenserwartung weniger als 6 Monate 7. Momentan aktive Aids-definierende Erkrankung (Kategorie C Kondition nach <i>Centers for Disease Control [CDC] Classification System for HIV Infection 1993</i>) mit Ausnahme der folgenden: <ul style="list-style-type: none"> ○ Stabiles kutanes Kaposi-Sarkom (d. h. Keine pulmonare oder gastrointestinale Beteiligung außer orale Läsionen) welches keine Art von systemischer Therapie während der Studienzeit benötigt ○ Verlustsyndrom infolge der HIV Infektion, wenn es, nach Meinung des Prüfarztes nicht aktiv progressiv ist und die Behandlung keinen Krankenhausaufenthalt fordert oder die Sicherheit des Patienten oder seine Befolgung der Studienprozeduren beeinträchtigt. Falls der Patient für ein vorherig diagnostiziertes Verlustsyndrom eine Erhaltungstherapie erhielt (evtl

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>humanes Wachstumshormon, Appetitstimulanzien und anabolische Steroide) könnte der Patient nur geeignet zur Aufnahme in die Studie sein wenn solch eine Behandlung nicht auf der Liste der unerlaubten Medikationen steht</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Infektion mit <i>Pneumocystis carinii</i> Pneumonie (PCP) die als geheilt erachtet wurde und deren akute Phase vor 30 Tagen endete und für die momentan keine therapeutische Behandlung nötig war (PCP Prophylaxe war erlaubt, solange es nicht auf der Liste der unerlaubten Medikationen stand) ○ Vergangenes Auftreten von Kryptokokkose die als vollständig geheilt erachtet wurde und deren akute Phase vor 30 Tagen endete und für die keine therapeutische Behandlung nötig war <p>Bemerkung: Eine Aids-definierende Erkrankung die nicht seit mindestens 30 Tagen klinisch stabil ist, wird als gegenwärtig aktiv erachtet</p> <p>Bemerkung: Primäre oder sekundäre Prophylaxe für eine Aids-definierende Erkrankung war erlaubt, falls die Medikation nicht zur unerlaubten Medikation gehörte</p> <p>8. Jegliche klinisch signifikante Erkrankung (z. B. Pankreatitis, Herzfunktionsstörung, aktive und signifikante psychiatrische Störung, klinischer Verdacht auf Niereninsuffizienz, Leberfunktionsstörung) oder Funde während des <i>Screenings</i> oder in der medizinischen Vorgeschichte oder der ärztlichen Untersuchung das, in der Meinung des Prüfarztes das Resultat der Studie beeinträchtigt hätte</p> <p>9. Aktive Tuberkulose und/oder Behandlung der Tuberkulose beim <i>Screening</i></p> <p>Bemerkung: Patienten die während der Studie an Tuberkulose erkrankt sind wurden aus der Studie entlassen um eine geeignete Tuberkulose-Therapie zu</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>starten</p> <p>10. Bekannte oder vermutete akute (primäre) HIV-1 Infektion</p> <p>11. Patient hatte eins oder mehr der folgenden Risikofaktoren für eine QTc-Verlängerung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Bestätigte Verlängerung des QT/QTc Intervalls, z. B. Wiederholte Demonstration eines qtcf (Fridericia Korrektur) Intervalls >450 ms im <i>Screening</i> EKG (d. h. Wiederholtes Testen um Eignung zu überprüfen war einmal erlaubt durch eine ungeplante Untersuchung während der <i>Screening</i> Periode) ○ Pathologische Q-Wellen (definiert als Q-Welle >40 ms oder Tiefe >0,4-0,5 mv) ○ Evidenz einer ventrikulären vorzeitigen Erregung ○ Elektrokardiografische Evidenz eines vollständigen oder univollständigen Linksschenkelblocks oder Rechtsschenkelblocks ○ Evidenz von Grad 2 oder 3 Herzblock ○ Intraventrikuläre Leitungsverzögerung mit QRS >120 ms ○ Bradykardie, definiert durch Sinusrate < 50 Schläge pro Minute (<i>bpm</i>) ○ Persönliche oder familiäre Vorgeschichte des <i>Long-QT</i>-Syndroms ○ Persönliche Vorgeschichte von Herzerkrankung, symptomatische oder asymptotische Arrhythmien mit Ausnahme von Sinus Arrhythmien ○ Ohnmachtsanfälle ○ Risikofaktoren für Torsades de Pointes (z. B. Herzfehler, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie) <p>12. Erhalt jeglichen investigativen Medikaments oder investigativen Impfung innerhalb 90 Tage vor der ersten Einnahme der Studienmedikation</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>13. Teilnahme in anderen klinischen Studien die Blutproben vom Volumen >50 ml über 6 Monate hinweg, Probensammlung oder andere interventionelle Prozeduren einschließen. Gleichzeitige Teilnahme in nicht-interventionellen Beobachtungsstudien war erlaubt, solange die Ziele dieser Studie nicht beeinflusst wurden. Gesammelte Daten aus dieser Studie konnten in der Beobachtungsstudie berichtet werden.</p> <p>Bemerkung: Während der Durchführung der Studie war es den Patienten verboten an jeglichen anderen Studien teilzunehmen die Blutproben vom Volumen >50 ml über 6 Monate hinweg, Probensammlung oder andere interventionelle Prozeduren einschließen</p> <p>14. Vorherig nachgewiesene klinisch signifikante Allergie oder Hypersensitivität auf irgendeine Komponente der investigativen Medikation (TMC278) oder auf EFV oder die anfänglich ausgewählte <i>Backbone-Therapie</i> (im letzten Fall konnte man zu einem der anderen <i>Backbone-Therapien</i> wechseln)</p> <p>15. Schwangere oder stillende Frauen</p> <p>16. Gebärfähige Frauen ohne Gebrauch effektiver Geburtenkontrollmethoden oder nicht bereit ab <i>Screening</i> bis 30 Tage nach letzter Einnahme der Studienmedikation diese Geburtenkontrollmethoden fortzuführen</p> <p>Bemerkung: Fehlbildungen wurden in Föten von EFV-behandelten Tieren beobachtet. Auch sind die Effekte von EFV auf hormonelle Kontrazeptiva nicht vollständig charakterisiert. Deswegen mussten gebärfähige Frauen, um für diese Studie geeignet zu sein, zustimmen, eine der folgenden Geburtenkontrollmethoden zu benutzen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Diaphragma oder Portiokappe und männlicher Partner sollte ein Kondom benutzen ○ Hormonelles Kontrazeptiva oder intra-uterines Gerät in Kombination mit Barriere Kontrazeptiva (d. h. Männliches Kondom, Diaphragma, Portiokappe oder weibliches Kondom) ○ Nicht-heterosexuell aktiv sein,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>sexuell abstinente sein oder einen sterilisierten Partner haben</p> <p>Bemerkung: Frauen die seit mindestens 2 Jahren postmenopausal sind, Frauen mit totaler Hysterektomie und Frauen die eine bilaterale Tubenligatur haben wurden als nicht gebärfähig erachtet</p> <p>Bemerkung: Weibliches und männliches Kondom sollten nicht zusammen benutzt werden, da die Reibung zwischen den beiden Produkten im Versagen eines der beiden Produkte resultieren kann</p> <p>Bemerkung: Spermiziden dürfen nicht benutzt werden da sie das Risiko einer HIV-1 Übertragung erhöhen können</p> <p>Bemerkung: Eine Portiokappe ist weniger effektiv bei Frauen die schon einmal ein Kind geboren haben</p> <p>17. Nicht-sterilisierte heterosexuell aktive Männer ohne Gebrauch effektiver Geburtenkontrollmethoden oder nicht bereit ab <i>Screening</i> bis 30 Tage nach letzter Einnahme der Studienmedikation diese Geburtenkontrollmethoden fortzuführen</p> <p>18. Jegliche Grad 3 oder 4 Labortoxizität gemäß der <i>Division of AIDS</i> (DAIDS) Graduierungsverzeichnis, außer:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Grad 3 Absolutzahl Neutrophile ○ Grad 3 Blutplättchen ○ Grad 3 Glukoseanstieg bei Diabetes ○ Asymptomatischer Grad 3 pankreatischer Amylase Anstieg ○ Asymptomatischer Grad 3 Triglyzeride/Cholesterol (einschließlich Lipoprotein-Cholesterol niedriger Dichte (LDL)) / Glukoseanstieg ○ Asymptomatischer Grad 4 Triglyzeridanstieg <p>19. Nierenfunktionsstörung: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate basierend auf Kreatinin (eGFR_{creat}) < 50 ml/min</p> <p>Bemerkung: Zentrallabor sollte eGFR_{creat} mittels der Formel abgeleitet aus der <i>Modification of Diet for Renal Disease</i> (MDRD) Studie</p> <p>Bemerkung: Wiederholtes Testen von unnormalen <i>Screening</i> Werten die zum Ausschluss führten war nur einmal erlaubt durch eine ungeplante</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Untersuchung während der <i>Screening</i> Periode (um Eignung zu überprüfen)
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	In 21 Ländern. Überwacht von Johnson & Johnson <i>Global Clinical Operations</i> (Argentinien, Brasilien, Dänemark, Frankreich, Italien, Kanada, Niederlande, Österreich, Portugal, Puerto Rico, Rumänien, Russland, Spanien, Schweden, Taiwan, Thailand, UK und USA) und Quintiles (Australien, Mexiko und Südafrika)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>TMC-Gruppe :</p> <p>TMC278 25 mg Tablette (F006) plus Efavirenz Placebo (F335) plus <i>Backbone</i>-Medikation jeweils täglich</p> <p>EFV-Gruppe :</p> <p>EFV 600 mg Tablette (F343 oder F344)* plus TMC278 Placebo Tablette (F013) plus <i>Backbone</i>-Medikation jeweils täglich</p> <p><i>Backbone</i>-Medikation: entweder TDF/FTC (300 mg/200 mg, einmal täglich, oral) verabreicht als eine Truvada[®] Tablette, oder ABC/3TC (600 mg/300 mg, einmal täglich, oral) verabreicht als eine Kivexa[®]/Epzicom[®] Tablette oder AZT/3TC (300 mg/150mg, zweimal täglich, oral) verabreicht als eine Combivir[®] Tablette</p> <p>* F343 wurde in den USA und F344 wurde in der EU hergestellt</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>Primäres Zielkriterium:</p> <p>Nachweis einer Nichtunterlegenheit der Behandlung mit TMC278, verabreicht als 25 mg täglich, verglichen mit der Kontrollgruppe (EFV), in Bezug auf den Anteil an virologischen <i>Respondern</i> (Plasma-Viruslast < 50 Kopien/ml, gemäß <i>time to loss of virologic response</i> (TLOVR) Algorithmus) nach 48 Wochen, bei nicht vorbehandelten HIV-1 infizierten erwachsenen Patienten, mit einer maximal erlaubten Differenz von 12%.</p> <p>Sekundäre Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nichtunterlegenheit von TMC278 verglichen mit EFV mit einer maximal erlaubten Differenz von 10% nach 48 Wochen für den primären Wirksamkeitsendpunkt (Anteil an Patienten die „virologisches Ansprechen“

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>erreichten, definiert als Plasma-Viruslast < 50 Kopien/ml [TLOVR] nach 48 Behandlung)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Im Falle einer bestehenden Nichtunterlegenheit: Bewertung der Überlegenheit in Wirksamkeit von TMC278 verglichen mit EFV • Bewertung und Vergleich der Verträglichkeit von TMC278 wenn eingenommen als 25 mg täglich versus EFV über 48 und 96 Wochen • Bewertung und Vergleich der antiviralen Aktivität von TMC278 wenn eingenommen als 25 mg täglich versus EFV über 48 und 96 Wochen • Bewertung und Vergleich immunologischer Veränderungen (gemessen durch <i>Cluster of Differentiation 4</i> (Unterscheidungsgruppen) [CD4]⁺ Zellzahlen) in der TMC278 Gruppe versus jener in der EFV Gruppe über 48 und 96 Wochen • Bewertung der Entwicklung des viralen Genotyps und Phänotyps über 48 und 96 Wochen • Bewertung der Populations-Pharmakokinetik und der Pharmakokinetik/Pharmakodynamik Beziehung für Wirksamkeit und Sicherheit von TMC278. Der Einfluss von Kovariaten (z. B. Körpergewicht, Alter, Geschlecht, Ethnische Zugehörigkeit) auf die Populations-Pharmakokinetik wurde untersucht • Bewertung des <i>preference-based</i> Gesundheitsstatus (gemessen durch Short-Form-36 Version 2 [SF-36v2]) und medizinische Ressourcennutzung für den Gebrauch in zukünftigen wirtschaftlichen Bewertungen • Bewertung der Behandlungs-<i>Compliance</i> gemessen durch <i>Modified Medication Adherence Self Report Inventory</i> (M-MASRI)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Basierend auf Ergebnissen vorheriger Studien mit Efavirenz wird eine virologische Ansprechrates von 70-80% erwartet. Eine Ansprechrates von 75% zu Woche 48 für beide

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Behandlungsgruppen annehmend, wurde eine Patientenzahl von 340 Personen pro Behandlungsgruppe errechnet um eine Nichtunterlegenheit zur 12% Grenze mit einer Power von 95% zu erreichen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Erste Zwischenanalyse wenn 340 randomisierte Patienten (50% der geplanten Anzahl an Patienten) ≥ 12 Wochen der Behandlung erreicht haben oder abgebrochen haben. Zweite Zwischenanalyse wenn fast alle randomisierten Patienten 24 Wochen der Behandlung erreicht haben oder abgebrochen haben. Die Daten dieser Analysen wurden nur von <i>Data and Safety Monitoring Board</i> (DSMB) genutzt und nicht von Tibotec Pharmaceuticals oder Personal im Zentrum. Aufgrund dieser Zwischenanalysen entschied das DSMB dass die Studie ungeändert weitergehen soll.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Vordefinierte Randomisationspläne und zentrales Randomisationssystem
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Stratifizierung nach <i>Screening</i> Plasma-Viruslast (≤ 100.000 Kopien/ml, $>100.000 - \leq 500.000$ Kopien/ml, >500.000 Kopien/ml) und <i>Backbone</i> -Therapie (ABC/3TC, AZT/3TC, TDF/FTC) in permutierten Blöcken
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	Zuteilung bei der <i>Baseline</i> Untersuchung durch IWRS (von <i>Perceptive Informatics, East Windsor, New Jersey, USA</i>), Geheimhaltung der Behandlungsfolge ist gegeben
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?	Prüfarzt konsultierte bei der <i>Baseline</i> Untersuchung das IWRS und teilte nach dessen Instruktionen die Patienten den Gruppen zu
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?	a) Ja b) Ja c) Ja
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Rilpivirin Tablette und Efavirenz Tablette hatten keine beabsichtigte Ähnlichkeit. Doppel-Dummy Design: Wirkstoff-Tablette und Placebo waren identisch im Aussehen
12	Statistische Methoden	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Populationen</p> <p><u>Intention-to-treat (ITT) Population</u> Alle randomisierten Patienten die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhielten, unabhängig von Ihrer <i>Compliance</i> mit dem Protokoll oder deren Eignung</p> <p><u>Per Protocol (PP) Population</u> Alle randomisierten Patienten die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhielten und keine schweren Protokollverstöße während der Studie begangen haben</p> <p><u>Wirksamkeit</u></p> <p>Primäranalyse Virologische Ansprechrate: Logistisches Regressionsmodell adjustiert für Behandlungsgruppe und Benutzung von <i>Baseline</i> log₁₀ Plasma Viruslast als kontinuierliche Variable</p> <p>Sekundäranalyse</p> <ul style="list-style-type: none"> • Virologische Ansprechrate (kontinuierliche <i>Baseline</i> Viruslast): Logistische Regression • Virologische Ansprechrate (kategoriale <i>Baseline</i> Viruslast): Logistische Regression • Virologische Ansprechrate: Multivariate logistische Regression • Virologische Ansprechrate: Stratum-adjustierte Mantel-Haenszel Analyse • Virologische Ansprechrate: Longitudinales Modell • Zeit bis virologisches Ansprechen: Kaplan-Meier und Cox Proportional Hazard Modell <p><u>Resistenzen</u> Explorative Analyse</p> <p><u>Sicherheit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse: Odds Ratio, Fisher's exakter Test und deskriptive Analyse • Klinische Labortests: Deskriptive Analyse • Kardiovaskuläre Sicherheit: Deskriptive Statistik und Wilcoxon's Rangsummen Test

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Ärztliche Untersuchung: Auflistung • Anthropometrische Untersuchungen (BMI): Wilcoxon's Rangsummentest <p>SF-36v2 Deskriptive Analyse und ANCOVA (mit Behandlung als Faktor und Baseline Viruslast, Baseline CD4 Zellzahlen und Baseline SF-36v2 Gesamt- /Teil-Score als Kovariate. <i>Least Squares Means</i></p> <p>Pharmakokinetik <i>Area under the Curve</i> (Fläche unter der Kurve, AUC), deskriptiv</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><u>Subgruppenanalysen für Virologische Ansprechrate stratifiziert nach:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Baseline</i> Viruslast Kategorien (logistische Regression) • Initiale <i>Backbone</i>-Therapie • <i>Baseline</i> CD4-Zellzahlen Kategorien • Region • Ethnische Zugehörigkeit • Geschlecht • Alter • Mit/ohne brasilianischem Zentrum mit GCP Verstößen <p><u>Subgruppenanalysen für „Zeit bis zum Virologischen Ansprechen“ stratifiziert nach:</u> <i>Baseline</i> Viruslast Kategorien (Log-Rank Analyse, Kaplan-Meier)</p> <p><u>Subgruppenanalysen für „Zeit bis zum Virologischen Versagen“ stratifiziert nach:</u> <i>Baseline</i> Viruslast Kategorien (Log-Rank Modell)</p> <p><u>Subgruppenanalysen für CD4-Zellzahlen stratifiziert nach:</u> <i>Baseline</i> Viruslast Kategorien (Mittelwertsunterschied)</p>
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Flowchart s.u.
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	Rilpivirin vs Efavirenz a) 340 vs 340 b) 340 vs 338 c) 340 vs 338

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	4 Patienten in Efavirenz Gruppe randomisiert aber nicht behandelt. Gründe: Patient hat nicht alle Ein-/Ausschlusskriterien erfüllt: n=1 Patient ungeeignet die Studie fortzusetzen: n=1
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Start: 22. Mai 2008 Woche 48 Daten <i>Cut-Off</i> : 28. Januar 2010
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie endete regulär nach einer maximalen Dauer von 145 Wochen (6 Wochen <i>Screening</i> , 96 Wochen Behandlung, post 96 Wochen Behandlung [bis alle Patienten 96 Wochen behandelt wurden oder vorher abgebrochen haben] und 4 Wochen <i>Follow-up</i>)
a: nach CONSORT 2010.		

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

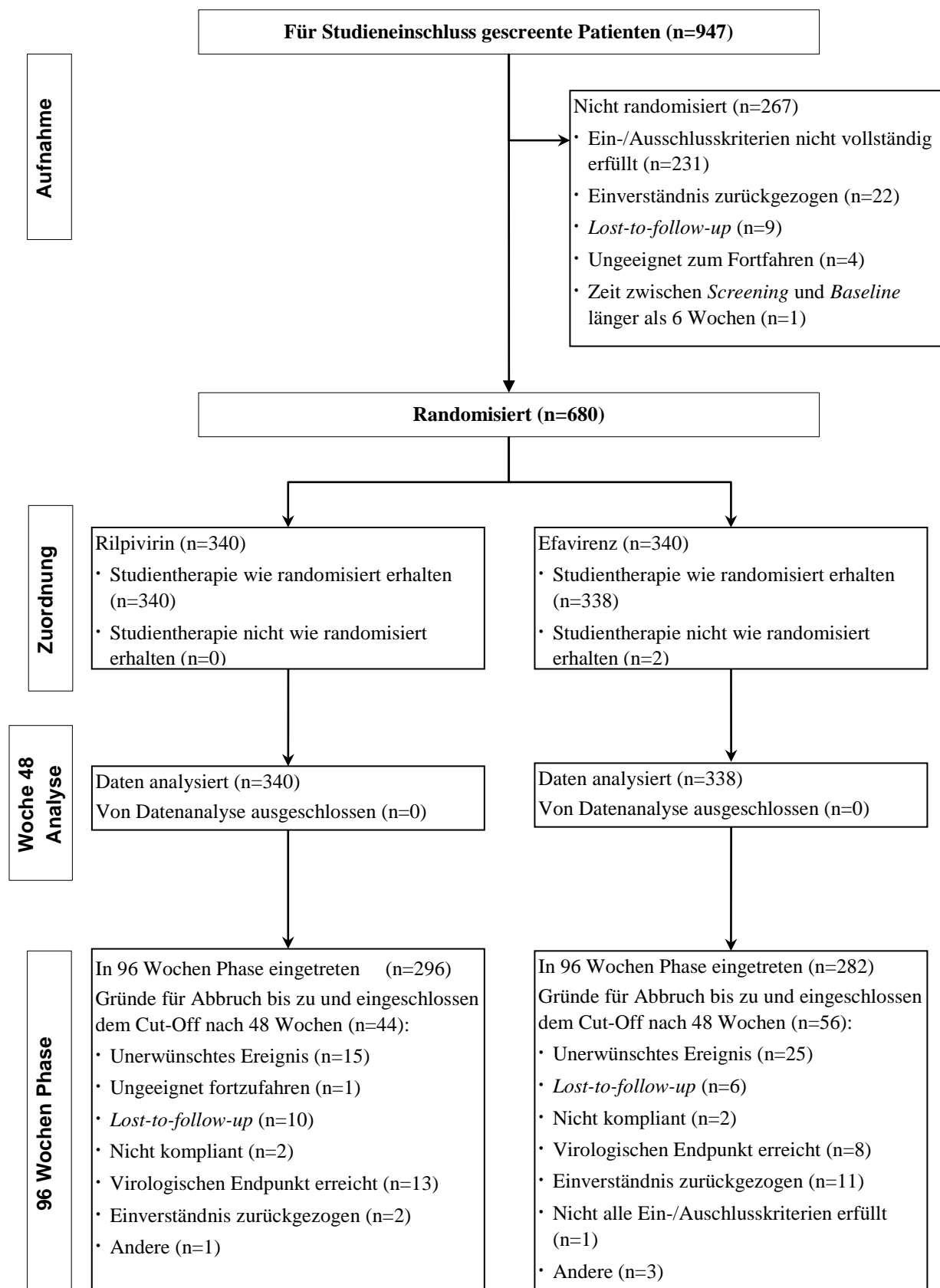


Abbildung 100: Flow Chart zu Studie TMC278-TiDP6-C215 (C215)

Tabelle 4-127 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TMC278-C204 (C204)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Dosisfindungsstudie basierend auf antiviraler Wirksamkeit von TMC278 (25 mg, 75 mg, 150 mg) jeweils im Vergleich zu Efavirenz in der Behandlung von nicht vorbehandelten HIV-1 Patienten
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisiert, partiell verblindet, multizentrisch, Phase 2, aktivkontrolliert, parallel, Zuteilungsverhältnis 1:1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Änderung 1 (01. Februar 2007)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Optionale Erweiterung der Studie bis zu 144 Wochen (75 mg) • Wechsel zu Phase-III Tabletten • Hinzufügen von Untersuchungen und Bewertungen für die 96-144 Wochen Phase • <i>Update</i> non-klinische und klinischer Daten in der Einführung des klinischen Studienprotokolls <p>Änderung 2 (05. Februar 2008)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten die mit 75 mg TMC278 behandelt wurden wurden auf 25 mg Dosis gewechselt (Phase-III Formel) • Optionale Erweiterung auf bis u 240 Wochen hinzugefügt • Update des Begleitmedikation Abschnitts • Festlegung dass Wechsel von N(t)RTIs zu N(t)RTIs aus Verträglichkeitsgründen als unerwünschte Ereignisse berichtet werden <p>Änderung 3 (6. Oktober 2008)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügen eines Abbruchkriteriums aus Sicherheitsgründen: Patienten die nachgewiesene QTcF >500 ms oder nachgewiesenen Anstieg von der <i>Baseline</i> um >60 ms müssen die Studie abbrechen. Außerdem mussten Patienten die „Virologisches Ansprechen“ verlieren (2 Untersuchungen hintereinander > 50 HIV-1 RNA-Kopien/ml) und an der zweiten Untersuchung >400 HIV-1 RNA-Kopien haben die Studie abbrechen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Patienten die die Studie abbrechen mussten nicht mehr einen <i>Follow-up</i> Untersuchung 4 Wochen nach Beendigung der Studie absolvieren, es sei denn sie haben ein (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 18 Jahre oder älter, männlich oder weiblich 2. Nachgewiesene HIV-1 Infektion 3. Unterschriebene ICF 4. Fähigkeit die Studienprotokoll Anforderungen einzuhalten 5. Kortisol \geq 550 nmol/L (19,9 μg/dL) an mindestens einem der drei Zeitpunkte (Morgen-Kortisol und 30 und 60 Minuten nach 250 μg ACTH Stimulation) beim <i>Screening</i> 6. Nicht vorbehandelt bzgl. therapeutischem HIV Impfstoff oder einem ARV Medikament oder Behandlung mit N(t)RTI oder PI \leq 2 Wochen vor <i>Screening</i> 7. HIV-1 Plasma-Viruslast beim <i>Screening</i> \geq 5000 Kopien/ml 8. Prüfarzt befand es für angebracht eine ARV-Therapie zu beginnen, basierend auf medizinischer Verfassung des Patienten und unter Berücksichtigung der Leitlinien zur Behandlung einer HIV-1 Infektion 9. <i>Screening virco</i>[®] TYPE HIV-1 zeigte Empfindlichkeit für die Nukleoside die vom Prüfarzt ausgewählt wurden 10. Einverständnis vor der <i>Baseline</i> Untersuchung keine ARV-Therapie zu beginnen 11. Generelle Verfassung des Patienten beeinflusst die Bewertungen und die Beendigung der Studie nicht <p>Ausschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Jeglicher Gebrauch von NNRTIs 2. Dokumentierter genotypischer Nachweis einer NNRTI Resistenz beim <i>Screening</i> oder durch historische Daten in den Originaldokumenten, d. h. Min. Eines der folgenden NNRTI RAMs: A098G, L100I, K101E, K101P, K101Q, K103H, K103N, K103S, K103T, V106A,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>V106M, V108I, Y181C, Y181I, Y181V, Y188C, Y188H, Y188L, G190A, G190E, G190S, P225H, M230L, P236L, K238N, K238T, Y318F</p> <p>3. Gebrauch unerlaubter Begleitmedikation</p> <p>4. Aktueller Alkohol oder Drogen Konsum der, nach der Meinung des Prüfarztes, die Sicherheit des Patienten oder seine Befolgung des Studienprotokolls gefährdet hätte</p> <p>5. Lebenserwartung weniger als 6 Monate</p> <p>6. Momentan aktive Aids-definierende Erkrankung mit Ausnahme der folgenden:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Stabiles kutanes Kaposi-Sarkom (d. h. Keine pulmonare oder gastrointestinale Beteiligung außer orale Läsionen) welches keine Art von systemischer Therapie während der Studienzeit benötigt ○ Verlustsyndrom infolge der HIV Infektion, wenn es, nach Meinung des Prüfarztes nicht aktiv progressiv ist und die Behandlung keinen Krankenhausaufenthalt fordert oder die Sicherheit des Patienten oder seine Befolgung der Studienprozeduren beeinträchtigt. Falls der Patient für ein vorherig diagnostiziertes Verlustsyndrom eine Erhaltungstherapie erhielt (evtl. humanes Wachstumshormon, Appetitstimulanzien und anabolische Steroide) könnte der Patient nur geeignet zur Aufnahme in die Studie sein wenn solch eine Behandlung nicht auf der Liste der unerlaubten Medikationen steht <p>7. Jegliche klinisch signifikante Erkrankung (z. B. Pankreatitis, Herzfunktionsstörung) oder Funde während des <i>Screenings</i> oder in der medizinischen Vorgeschichte oder der ärztlichen Untersuchung das, in der Meinung des Prüfarztes das Resultat der Studie beeinträchtigt hätte</p> <p>8. Bekannte oder vermutete akute (primäre) HIV-1 Infektion</p> <p>9. Erhalt jeglichen investigativen Medikaments innerhalb 90 Tage vor der</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>ersten Einnahme der Studienmedikation</p> <p>10. Vorherig nachgewiesene klinisch signifikante Allergie oder Hypersensitivität auf irgendeine Komponente der investigativen Medikation</p> <p>11. Schwangere oder stillende Frauen</p> <p>12. Gebärfähige Frauen ohne Gebrauch effektiver Geburtenkontrollmethoden oder nicht bereit ab <i>Screening</i> bis 14 Tage nach letzter Einnahme der Studienmedikation diese Geburtenkontrollmethoden fortzuführen</p> <p>Bemerkung: Hormonelle Kontrazeptiva sind nicht verlässlich wenn man TMC278 einnimmt, deswegen mussten gebärfähige Frauen, um für diese Studie geeignet zu sein, zustimmen, eine der folgenden Geburtenkontrollmethoden zu benutzen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gebrauch einer Doppel Barriere Methode zur Schwangerschaftsvermeidung (Kondom plus Spermizid-Creme/Schaum/Gel oder Diaphragma oder Portiokappe) • Hormonelles Kontrazeptiva in Kombination mit Barriere Kontrazeptiva (d. h. Männliches Kondom, Diaphragma, Portiokappe mit Spermizid oder weibliches Kondom mit Spermizid) • Intra-uterines Gerät (<i>intrauterine device</i>, IUC) benutzen in Kombination mit Barriere Kontrazeptive (Männliches Kondom, Diaphragma oder Portiokappe mit Spermizid) • Nicht-heterosexuell aktiv sein, sexuell abstinent sein oder einen sterilisierten Partner haben <p>Bemerkung: Frauen die seit mindestens 2 Jahren postmenopausal sind, Frauen mit totaler Hysterektomie und Frauen die eine Tubenligatur haben wurden als nicht gebärfähig erachtet</p> <p>13. Nicht-sterilisierte heterosexuell aktive Männer ohne Gebrauch effektiver Geburtenkontrollmethoden oder nicht bereit ab <i>Screening</i> bis 30 Tage nach letzter Einnahme der Studienmedikation diese Geburtenkontrollmethoden</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>fortzuführen</p> <p>14. Einer der folgenden Laborwerte:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Nierenfunktionsstörung: Serum Kreatinin >2x Obergrenze des Normbereichs (<i>upper limit of normal</i>, ULN) ○ Hämoglobin Toxizitätsgrad 2 oder größer gemäß DAIDS Grad Skala ($\leq 8,4$ g/dL) ○ Plättchen Zahl $<75 \times 10^9$ Zellen/L (75000/mcL) ○ Absolute Neutrophilenzahl $<1,0 \times 10^9$ Zellen/L (1000 Zellen/mcL) ○ Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) $> 3x$ ULN ○ Jegliche Grad 3 oder 4 Toxizität gemäß DAIDS Grad Skala <p>15. Patient mit klinisch relevanter Abnahme der hepatischen Funktion oder Dekompensation, ungeachtet der Leberenzymwerte (international normalisierter Quotient (<i>international normalized ratio</i>, INR) $>1,5$ oder Albumin <30 g/L oder Bilirubin $\geq 2,5x$ULN)</p> <p>16. Chronische Hepatitis B oder C sofern AST und ALT nicht <3 x ULN, Patient klinisch stabil und entspricht nicht der Definition der dekompensierten Leber Funktion wie in Ausschlusskriterium 15 und AST und ALT waren stabil über 3 Monate vor dem <i>Screening</i>, und Plättchen waren in laboratorisch normaler <i>range</i></p> <p>17. Patienten mit CD4-Zellzahlen <100 Zellen/mm³ (nur anwendbar bei Patienten in Ländern deren Zentren nicht in der Submission zu der US IND Anwendung</p> <p>18. Aktuelle oder vergangene Nierenstörung</p> <p>19. Akute Hepatitis A,B oder C Infektion</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	In 14 Ländern: Argentinien, Brasilien, China, Deutschland, Frankreich, Mexiko, Österreich, Puerto Rico, Russland, Südafrika, Thailand, Uganda, UK, USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	TMC-Gruppe : TMC278 25 mg Tablette (F001) plus Placebo (F004) plus <i>Backbone</i> -Medikation jeweils täglich oder

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>TMC278 25 mg Tablette (F001) plus TMC278 50 mg Tablette (F003) plus <i>Backbone</i>-Medikation jeweils täglich oder</p> <p>TMC278 100 mg Tablette (F002) plus TMC278 50 mg Tablette (F003) plus <i>Backbone</i>-Medikation jeweils täglich</p> <p>EFV-Gruppe : EFV 600 mg Tablette plus <i>Backbone</i>-Medikation täglich</p> <p><i>Backbone</i>-Medikation: entweder TDF/FTC (300 mg/200 mg, einmal täglich, oral) verabreicht als eine Truvada[®] Tablette oder AZT/3TC (300 mg/150mg, zweimal täglich, oral) verabreicht als eine Combivir[®] Tablette</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>Primäres Zielkriterium</p> <p>Auswertung der Dosis-Wirkungs-Beziehung der antiviralen Wirksamkeit nach 48 Wochen Behandlung mit drei verschiedenen Dosen TMC278</p> <p>Sekundäre Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung antivirale Wirksamkeit über 48 Wochen • Bewertung Verträglichkeit der drei Dosen TMC278 • Vergleich Sicherheit und Wirksamkeit von TMC278 mit der Kontrollgruppe (Efavirenz) • Bewertung immunologische Änderungen (durch CD4- und CD8-Zellen) • Bewertung Änderungen im viralen Genotyp und Arzneimittel-Sensitivität • Bewertung der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik Beziehung von TMC278 <p>Dieselben Zielkriterien gelten für die 96 Wochen Phase der Studie</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Basierend auf Ergebnissen vorheriger Studien mit Efavirenz wird eine virologische Ansprechrate von 70-80% erwartet. Mit 80 Patienten pro Behandlungsgruppe wäre das 95%-Konfidenzintervall um den Anteil der <i>Responder</i> höchstens 11 % von jeder Seite

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		des Intervalls.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Erste Zwischenanalyse wenn 50% der geplanten Anzahl an Patienten ≥ 12 Wochen der Behandlung erreicht haben oder abgebrochen haben. Zweite Zwischenanalyse wenn fast alle randomisierten Patienten 24 Wochen der Behandlung erreicht haben oder abgebrochen haben. Die Daten dieser Analysen wurden nur von <i>Data and Safety Monitoring Board</i> (DSMB) genutzt und nicht von Tibotec Pharmaceuticals oder Personal im Zentrum. Aufgrund dieser Zwischenanalysen entschied das DSMB dass die Studie ungeändert weitergehen soll.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	zentrales Randomisationssystem
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Stratifizierung nach Region (Region 1: Asien, Südafrika und Uganda, Region 2: Europa, USA und Russland, Region 3: Lateinamerika) und <i>Backbone</i> -Therapie (AZT/3TC, TDF/FTC)
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	Zuteilung bei der <i>Baseline</i> Untersuchung durch IVRS (von <i>Perceptive Informatics, East Windsor, New Jersey, USA</i>), Geheimhaltung der Behandlungsfolge ist in den drei TMC278 Dosierungen gegeben, Art der Medikation (Rilpivirin oder Efavirenz) ist bekannt
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?	Prüfarzt konsultierte bei der <i>Baseline</i> Untersuchung das IVRS und teilte nach dessen Instruktionen die Patienten den Gruppen zu
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?	Komplette Studie: a) Ja (innerhalb der Dosierungen von Rilpivirin) b) Ja (innerhalb der Dosierungen von Rilpivirin) c) Ja (innerhalb der Dosierungen von Rilpivirin) Zielpopulation: a) Nein b) Nein c) Nein
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Keine Ähnlichkeiten zwischen Rilpivirin Tablette und Efavirenz Tablette
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären	Populationen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	und sekundären Zielkriterien	<p><u>Intention-to-treat (ITT) Population</u> Alle randomisierten Patienten die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhielten, unabhängig von Ihrer <i>Compliance</i> mit dem Protokoll oder deren Eignung</p> <p><u>Randomisiert-Keine Behandlung- Population</u> Alle randomisierten Patienten die keine Behandlung erhalten haben</p> <p><u>Wirksamkeit</u> Primäranalyse Virologische Ansprechrate: Logistisches Regressionsmodell adjustiert für Region und <i>Backbone</i>-Behandlung und Benutzung von <i>Baseline</i> log₁₀ Plasma Viruslast als kontinuierliche Variable</p> <p>Sekundäranalyse</p> <ul style="list-style-type: none"> • Virologische Ansprechrate: repeated measurements Logistische Regression • ANCOVA für Änderung der Viruslast • Repeated measurements gemischtes Modell für Änderung der Viruslast • Zeit bis virologisches Ansprechen: Kaplan-Meier und Cox Proportional Hazard Modell <p>Veränderungen CD4-/CD8-Zellen: ANCOVA</p> <p><u>Resistenzen</u> Korrelationen zwischen Genotyp und Phänotyp Deskriptive Analyse</p> <p><u>Sicherheit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse: Prävalenz- und Inzidenz-Graphen • Klinische Labortests: Deskriptive Analyse (Endokrine Bewertung: AUC) • Kardiovaskuläre Sicherheit: Deskriptive Statistik, Kruskal-Wallis Test. und Wilcoxon's Rangsummen Test • Ärztliche Untersuchung: Kruskal-Wallis Test, <i>Wilcoxon matched pair signed rank test</i> <p><u>Pharmakokinetik</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<i>Area under the Curve</i> (Fläche unter der Kurve, AUC), deskriptiv
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<u>Subgruppenanalysen für Virologische Ansprechrate stratifiziert nach:</u> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Baseline</i> Viruslast Kategorien (logistische Regression) • Initiale <i>Backbone</i>-Therapie • <i>Baseline</i> CD4-Zellzahlen Kategorien • Region • Ethnische Zugehörigkeit • Geschlecht • Alter <u>Subgruppenanalysen für CD4-Zellzahlen stratifiziert nach:</u> <i>Baseline</i> Viruslast Kategorien und Region
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Flowchart s.u.
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	Zielpopulation: Rilpivirin vs Efavirenz a) 93 vs 92 b) 93 vs 89 c) 93 vs 89
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Zielpopulation: 3 Patienten in Efavirenz Gruppe randomisiert aber nicht behandelt. Gründe: Patient hat nicht alle Ein-/Ausschlusskriterien erfüllt: n=1 Sponsorenentscheidung: n=1 Einverständnis zurückgezogen: n=1
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Start: 01. Juni 2005 Woche 48 Daten <i>Cut-Off</i> : 26. Oktober 2006
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie endete regulär nach einer maximalen Dauer von 145 Wochen (4 Wochen <i>Screening</i> , 96 Wochen Behandlung, 4 Wochen <i>Follow-up</i> , 44 Wochen, 4 Wochen <i>Follow-up</i> , 84 Behandlung, 4 Wochen <i>Follow-up</i>)
a: nach CONSORT 2010.		

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

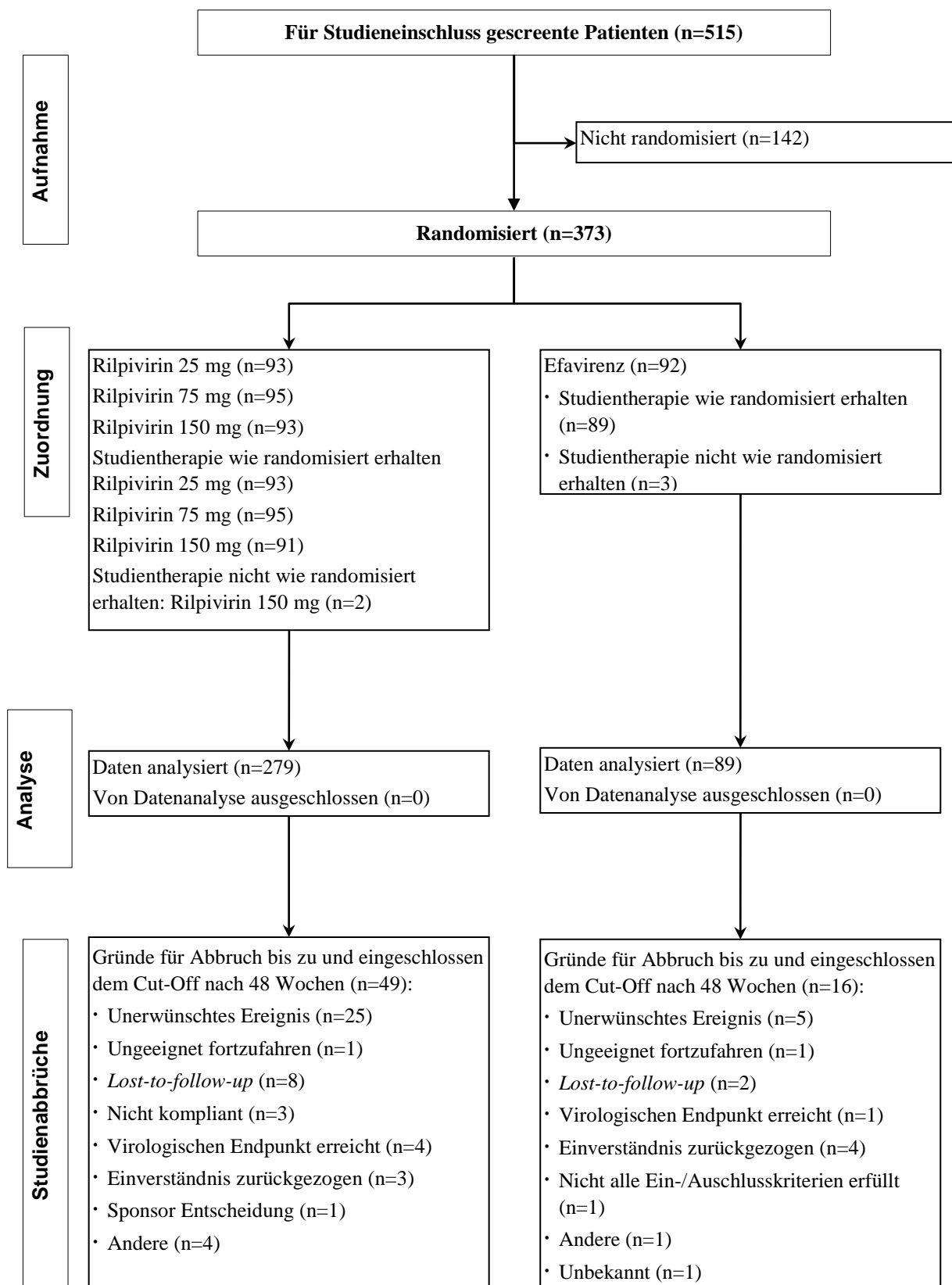


Abbildung 101: Flow Chart zu Studie TMC278-C204 (C204) (komplette Studie)

Anhang 4-G: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

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

Tabelle 4-128 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TMC278- TiDP6-C209 (C209)

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: TMC278- TiDP6-C209

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
C209 Clinical Study Report zu Woche 48 (Tibotec Pharmaceuticals, 2007 und 2009)	C209
C209 Clinical Trial Protocol Woche 48	

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

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

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

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

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

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

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

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

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

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

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

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

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere

Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

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

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

ja: Die Patienten waren verblindet.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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:

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: 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

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 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:

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: Virologisches Versagen (Wirksamkeit)

1. Verblindung der Endpunkterheber

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

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

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

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

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

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen 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: Virologisches Versagen (Resistenzen)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

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

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

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

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

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

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen 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: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war. In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

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: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

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

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

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

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 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:

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:

Tabelle 4-129 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TMC278-TiDP6-C215 (C215)

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: TMC278-TiDP6-C215

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
C215 Clinical Study Report zu Woche 48 (Tibotec Pharmaceuticals, 2010)	C215
C215 Clinical Trial Protocol Woche 48	

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

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

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

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

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

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

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

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

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

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

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder 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:

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:

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: 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

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: Virologisches Versagen (Wirksamkeit)

1. Verblindung der Endpunkterheber

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

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

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

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 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:

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: Virologisches Versagen (Resistenzen)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

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

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

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

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

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

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen 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: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war. In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

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: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

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

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

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

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 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:

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:

Tabelle 4-130 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TMC278-C204 (C204)

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: TMC278-C204 (C204)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
C204 Clinical Study Report zu Woche 48 und Woche 96 (Tibotec Pharmaceuticals, 2007 und 2009)	C204
C204 Clinical Trial Protocol Woche 96	

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

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

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

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

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

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

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

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

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

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

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

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

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere

Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

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

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

ja: Die Patienten waren verblindet.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Patienten wussten ob sie Rilpivirin oder Efavirenz erhielten, nur die Dosis
von Rilpivirin war unbekannt

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:
Erheber wussten ob Patient Rilpivirin oder Efavirenz erhielt, nur die Dosis
von Rilpivirin war unbekannt

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:

Die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit hatte mit großer Wahrscheinlichkeit keinen Einfluss auf Endpunkt-Ergebnisse, da diese hauptsächlich Laboruntersuchungen waren. Im Falle von anderen Endpunkten wird das Verzerrungspotenzial separat diskutiert.

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

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

Endpunkt: 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
Den Erheberrn war bekannt ob der Patient die Behandlung mit Rilpivirin oder
Efavirenz bekam.

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:

Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit hat mit großer Wahrscheinlichkeit keinen

Einfluss auf Ergebnis der Laboruntersuchung mittels HIV Test

Endpunkt: Virologisches Versagen (Wirksamkeit)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

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

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

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Den Erhebern war bekannt ob der Patient die Behandlung mit Rilpivirin oder

Efavirenz bekam.

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 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:

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:
Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit hat mit großer Wahrscheinlichkeit keinen
Einfluss auf Ergebnis der Laboruntersuchung mittels HIV Test

Endpunkt: Virologisches Versagen (Resistenzen)

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
Den Erhebern war bekannt ob der Patient die Behandlung mit Rilpivirin oder
Efavirenz bekam.

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:

Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit hat mit großer Wahrscheinlichkeit keinen

Einfluss auf Ergebnis der Laboruntersuchung mittels HIV Test

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
Den Erhebern war bekannt ob der Patient die Behandlung mit Rilpivirin oder
Efavirenz bekam.

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:

Das Verzerrungspotenzial wird hier als leicht erhöht bewertet (aber immer noch eher niedrig als hoch), da es nicht ausgeschlossen werden kann dass die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit einen Einfluss auf die Bewertung des Endpunktes hatte.