

IQWiG-Berichte – Nr. 446

Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (HIV-Infektion) – Addendum zum Auftrag A16-30

Addendum

Auftrag: A16-58
Version: 1.0
Stand: 10.10.2016

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (HIV-Infektion) – Addendum zum Auftrag A16-30

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

20.09.2016

Interne Auftragsnummer:

A16-58

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Natalia Wolfram
- Lars Beckmann
- Beate Wieseler

Schlagwörter: Emtricitabin, Tenofoviralfenamid, HIV-Infektionen, Nutzenbewertung

Keywords: Emtricitabine, Tenofovir alafenamide, HIV Infections, Benefit Assessment

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung der nachgereichten Daten (Fragestellung 3: therapieerfahrene Patienten).....	2
2.1 Patienten ohne Umstellungsindikation im STB-Stratum der Studie 292-0109	2
2.2 Ergebnisse des STB-Stratums der Studie 292-0109 nach 96 Wochen Behandlung	2
2.3 Zusammenfassung.....	6
3 Literatur	7

Tabellenverzeichnis**Seite**

Tabelle 1: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität [dichotome Daten], Nebenwirkungen) – RCT 292-0109, direkter Vergleich: vorbehandelte Erwachsene ohne Umstellungsindikation, FTC/TAF + 3. Kombinationspartner ^a vs. Fortführung der bisherigen Therapie (FTC/TDF + 3. Kombinationspartner ^a)	3
Tabelle 2: Ergebnisse (Morbidität [stetige Daten], gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT 292-0109, direkter Vergleich: vorbehandelte Erwachsene ohne Umstellungsindikation, FTC/TAF + 3. Kombinationspartner ^a vs. Fortführung der bisherigen Therapie (FTC/TDF + 3. Kombinationspartner ^a)	5

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AIDS	Erworbenes Immundefektsyndrom
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
FTC/TAF	Emtricitabin/Tenofoviralfenamid
FTC/TDF	Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
STB	Stribild (Fixkombination aus Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil)
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 20.09.2016 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A16-30 (Emtricitabin/Tenofoviralfenamid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

In seiner schriftlichen Stellungnahme zur Dossierbewertung [2] legte der pharmazeutische Unternehmer (pU) ergänzende Angaben zum Nachweis des Zusatznutzens vor, die über die Angaben im Dossier zu Emtricitabin/Tenofoviralfenamid [3] hinausgehen. Es handelt sich dabei um die 96-Wochen-Daten der Studie GS-US-292-0109 [4,5], die der pU für die Bewertung des Zusatznutzens bei therapieerfahrenen erwachsenen Patienten eingeschlossen hat (Fragestellung 3).

Um über den Zusatznutzen entscheiden zu können, benötigt der G-BA weitere Auswertungen. Die vom pU eingereichten Daten sollen unter der Fragestellung bewertet werden, ob sich hinsichtlich der Beurteilung der patientenrelevanten Endpunkte Änderungen in Bezug auf die im Dossier vorgelegten 48-Wochen-Daten ergeben. Darüber hinaus soll beurteilt werden, ob es sich bei den eingeschlossenen Patienten ausschließlich um Patienten ohne Umstellungsindikation handelte.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung der nachgereichten Daten (Fragestellung 3: therapieerfahrene Patienten)

2.1 Patienten ohne Umstellungsindikation im STB-Stratum der Studie 292-0109

In seinem Dossier hatte der pU insgesamt 2 randomisierte kontrollierte Studien zur Fragestellung 3 (therapieerfahrene Patienten ohne Umstellungsindikation) vorgelegt: Studie 292-0109 (Stribild[STB]-Stratum) und Studie 311-1089. Das Vorliegen einer Umstellungsindikation wurde in der Dossierbewertung für beide Studien überprüft. Es zeigte sich dabei eine Restunsicherheit, ob gegebenenfalls auch Patienten mit nicht renal bedingter Umstellungsindikation in die Studien eingeschlossen wurden (siehe Abschnitt 2.8.2.4.1 der Dossierbewertung [1]).

In seiner schriftlichen Stellungnahme hat der pU für das STB-Stratum der Studie 292-0109 Informationen geliefert, dass im Laufe der Studie 292-0109 insgesamt 2 Patienten des STB-Stratums aus FTC/TDF (Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil)-Arm die Behandlung wegen unerwünschter Ereignisse (UE) abgebrochen haben. Der Zeitpunkt des Therapieabbruchs lag bei Tag 193 und 430. Die Informationen zum Verlauf der Therapieabbrüche fehlte im Dossier des pU, sodass der Einschluss der Patienten mit nicht renal bedingter Umstellungsindikation nicht abschließend beurteilt werden konnte.

Da die Therapieabbrüche erst spät im Therapieverlauf stattgefunden haben, wird nun davon ausgegangen, dass bei den Patienten des STB-Stratums der Studie 292-0109 keine Umstellungsindikation aufgrund von Nebenwirkungen vorlag. Für die Studie 311-1089 liegt keine neue Information zur Umstellungsindikation vor.

2.2 Ergebnisse des STB-Stratums der Studie 292-0109 nach 96 Wochen Behandlung

Für die Nutzenbewertung der vorliegenden chronischen Indikation wird grundsätzlich die Betrachtung von Langzeitdaten als sinnvoll erachtet. Die Ergebnisse nach Woche 96 stehen jedoch ausschließlich aus der Studie 292-0109 zur Verfügung. Bei dieser Studie handelt es sich um eine offene Studie, die (im Gegensatz zur doppelblinden Studie 311-1089) für mehrere relevante Endpunkte (AIDS-definierende Ereignisse, virologisches Ansprechen, Abbruch wegen UE und spezifische UE) ein hohes Verzerrungspotenzial aufweist (siehe Abschnitt 2.5.2.2 der Dossierbewertung [1]). Zudem wurde in das relevante STB-Stratum der Studie 292-0109 ca. 200 Patienten weniger eingeschlossen, als in die Studie 311-1089 (459 versus 668). Aus diesen Gründen werden die Ergebnisse der Meta-Analyse auf Basis der 48-Wochen-Daten als aussagesicherer angesehen, als die Ergebnisse von Langzeitdaten (nach Woche 96) der Studie 292-0109.

Nachfolgend werden die Ergebnisse der Studie 292-0109 ergänzend dargestellt (siehe Tabelle 1 und Tabelle 2). Es wird dabei erläutert, für welche Endpunkte sich die Ergebnisse im Vergleich zu der Analyse der 48-Wochen-Daten unterscheiden.

Tabelle 1: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität [dichotome Daten], Nebenwirkungen) – RCT 292-0109, direkter Vergleich: vorbehandelte Erwachsene ohne Umstellungsindikation, FTC/TAF + 3. Kombinationspartner^a vs. Fortführung der bisherigen Therapie (FTC/TDF + 3. Kombinationspartner^a)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	FTC/TAF + 3. Kombinations- partner ^a		FTC/TDF + 3. Kombinations- partner ^a		FTC/TAF vs. FTC/TDF (+ 3. Kombinationspartner ^a)
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Mortalität					
Gesamt mortalität					
292-0109	306	2 (0,7)	153	0 (0)	2,51 [0,12; 51,92]; 0,408 ^b
Morbidität					
AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C)					
292-0109	306	6 ^c (2,0) ^d	153	5 ^c (3,3) ^d	0,60 [0,19; 1,93]; 0,448 ^b
Ergänzend: Surrogatendpunkt Virologisches Ansprechen (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml)					
Snapshot ^e					
292-0109	306	293 (95,8)	153	142 (92,8)	1,03 [0,98; 1,08]; 0,195 ^b
Missing = Failure ^f					
292-0109	306	k. A.	153	k. A.	k. A.
Missing = Excluded ^f					
292-0109	306	k. A.	153	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen					
UE (ergänzend dargestellt)					
292-0109	306	273 (89,2)	153	135 (88,2)	–
SUE					
292-0109	306	23 (7,5)	153	12 (7,8)	0,96 [0,49; 1,87]; 0,941 ^b
schwere UE (Grad 3-4) ^g					
292-0109	306	31 (10,1)	153	18 (11,8)	0,86 [0,50; 1,49]; 0,624 ^b
Abbruch wegen UE					
292-0109	306	0 (0)	153	2 (1,3)	– ^h ; 0,046 ^b
Erkrankungen des Nervensystems ⁱ					
292-0109	306	70 (22,8)	153	21 (13,7)	1,67 [1,07; 2,61]; 0,021 ^b
Psychiatrische Erkrankungen ⁱ					
292-0109	306	48 (15,7)	153	36 (23,5)	0,67 [0,45; 0,98]; 0,042 ^b
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes ⁱ					
292-0109	306	54 (17,6)	153	35 (22,8)	0,77 [0,53; 1,13]; 0,195 ^b
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ⁱ					
292-0109	306	115 (37,5)	153	49 (32,0)	1,17 [0,89; 1,54]; 0,309 ^b
Erkrankungen der Nieren und Harnwege ⁱ					
292-0109	306	31 (10,1)	153	20 (13,1)	0,77 [0,46; 1,31]; 0,408 ^b

(Fortsetzung)

Tabelle 1: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität [dichotome Daten], Nebenwirkungen) – RCT 292-0109, direkter Vergleich: vorbehandelte Erwachsene ohne Umstellungsindikation, FTC/TAF + 3. Kombinationspartner^a vs. Fortführung der bisherigen Therapie (FTC/TDF + 3. Kombinationspartner^a) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie	FTC/TAF + 3. Kombinations- partner ^a		FTC/TDF + 3. Kombinations- partner ^a		FTC/TAF vs. FTC/TDF (+ 3. Kombinationspartner ^a)
Endpunkt Studie	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Knochenfrakturen ^j					
292-0109	306	10 (3,3)	153	2 (1,3)	2,50 [0,55; 11,27]; 0,239 ^b
a: EVG/COBI (entspricht dem STB-Stratum der Studie) b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [6]) c: eigene Berechnung d: Angaben des pU abweichend: Der pU gibt für das STB-Stratum der Studie 292-0109 für den FTC/TAF-Arm 3 Ereignisse und für den FTC/TDF-Arm 2 Ereignisse an. Im Studienbericht zu Woche 48 wurden für den FTC/TAF-Arm 5 Ereignisse und für den FTC/TDF-Arm 4 Ereignisse berichtet. Im Studienbericht zu Woche 96 sind 2 Patienten des FTC/TAF-Arms nicht mehr als Patienten mit einem AIDS-definierenden Ereignis enthalten, gleichzeitig wurde 1 zusätzlicher Patient mit mindestens einem AIDS-definierenden Ereignis im Vergleich zu Woche 48 dokumentiert. e: berechnet mit FDA-Snapshot-Algorithmus, primäre Analyse des pU. Auswertungszeitfenster für die Analyse: Tag 294 bis 377; liegen innerhalb des Zeitfensters Ergebnisse aus mehreren Proben vor, dann ist der letzte gemessene Wert relevant [7] f: Auswertungszeitfenster für die Analyse: Woche 48 ± 6 Wochen. Anhand anderer Zulassungsverfahren im Indikationsgebiet [8] ist zu vermuten, dass bei den Algorithmen M = E und M = F im Gegensatz zum Snapshot-Algorithmus beim Vorliegen von mehreren Messungen innerhalb des Auswertungszeitfensters derjenige Wert relevant ist, der näher an der Woche 48 liegt. Eine genaue Beschreibung der Algorithmen fehlt in den Studienunterlagen. Ergebnisse für STB-Stratum legt der pU nicht vor. g: Einteilung basiert auf der „Gilead Sciences Grading Scale for Severity of Adverse Events and Laboratory Abnormalities“ h: Effektschätzer und 95 %-KI nicht sinnvoll interpretierbar i: SOC j: HLGT und SMQ AIDS: erworbenes Immundefektsyndrom; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; COBI: Cobicistat; EVG: Elvitegravir; FDA: Food and Drug Administration; FTC: Emtricitabin; HIV–1: humanes Immundefizienzvirus (Typ 1); HLGT: High Level Group Term; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; M = E: Missing = Excluded; M = F: Missing = Failure; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure; RR: relatives Risiko; SMQ: Standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; STB: Stribild; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TAF: Tenofovirafenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

Tabelle 2: Ergebnisse (Morbidität [stetige Daten], gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT 292-0109, direkter Vergleich: vorbehandelte Erwachsene ohne Umstellungsindikation, FTC/TAF + 3. Kombinationspartner^a vs. Fortführung der bisherigen Therapie (FTC/TDF + 3. Kombinationspartner^a)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	FTC/TAF + 3. Kombinationspartner ^a			FTC/TDF + 3. Kombinationspartner ^a			FTC/TAF vs. FTC/TDF (+ 3. Kombinations- partner ^a)
	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zum Studien- ende MW ^c (SD)	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zum Studien- ende MW ^c (SD)	
Morbidität							
Ergänzend: Surrogatendpunkt CD4-Zellzahl/µl							
292-0109	306	727 (281,2)	52 (189,6)	153	717 (252,9)	38 (154,3)	14,00 [−18,39; 46,69]; 0,397
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^d							
292-0109	279	86,7 (12,81)	0,1 (12,53) ^f	131	86,7 (12,29)	0,6 (14,35) ^f	−0,50 [−3,36; 2,36] ^e ; 0,732
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
SF-36							
körperlicher Summenscore ^d							
292-0109	286	55,0 (6,20)	−0,4 (6,00) ^f	139	54,9 (6,64)	0,5 (6,37) ^f	−0,90 [−2,17; 0,37] ^e ; 0,164
psychischer Summenscore ^d							
292-0109	286	51,3 (9,06)	-1,1 (10,40) ^f	139	51,8 (9,40)	−1,9 (9,16) ^f	0,80 [−1,14; 2,74] ^e ; 0,420
a: EVG/COBI (entspricht dem STB-Stratum der Studie)							
b: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden; die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.							
c: wenn nicht anders angegeben, LOCF-Auswertung der ITT-Population							
d: höhere Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand beziehungsweise eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität							
e: ohne Ersetzung fehlender Werte							
CD4: Cluster of Differentiation 4; COBI: Cobicistat; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; EVG: Elvitegravir; FTC: Emtricitabin; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation carried forward; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: Health Survey Short Form 36; SD: Standardabweichung; STB: Stribild; TAF: Tenofovirafenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil; VAS: Visuelle Analogskala; vs.: versus							

Für alle in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte bis auf Abbruch wegen UE, psychiatrische Erkrankungen und Erkrankungen des Nervensystems zeigen sich im STB-Stratum der Studie 292-0109 nach 96 Wochen der Behandlung keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen und entsprechen damit dem Ergebnis der Analyse der 48-Wochen-Daten.

Für die Endpunkte **Abbruch wegen UE** und **psychiatrische Erkrankungen** zeigt sich in der Analyse nach 96 Wochen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von FTC/TAF (Emtricitabin/Tenofoviralfenamid). Das Ergebnis für diese beiden Endpunkte ist jedoch aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials durch das offene Studiendesign als potenziell hoch verzerrt anzusehen. Das Ergebnis für den Abbruch wegen UE beruht auf den Abbrüchen wegen UE, die bereits in die 48-Wochen-Analyse eingegangen sind (0 Patienten im FTC/TAF-Arm versus 2 Patienten (1,3%) im FTC/TDF-Arm). In der Gesamtschau mit dem nicht statistisch signifikanten Effekt der ergebnissicheren Studie 311-1089 zu Woche 48 wird aus diesem Ergebnis kein Vorteil für FTC/TAF abgeleitet. Der Unterschied für den Endpunkt psychiatrische Erkrankungen aus der Kategorie nicht schwere / nicht schwerwiegende Nebenwirkungen ist als nicht mehr als geringfügig einzustufen. Insgesamt stellen daher die Ergebnisse der Studie 292-0109 nach 96-Wochen-Behandlung das Ergebnis aus der gemeinsamen Betrachtung beziehungsweise der Meta-Analyse beider Studien nach 48-Wochen-Behandlung nicht infrage.

In der Nutzenbewertung wurde zudem in der Meta-Analyse für den Endpunkt **Erkrankungen des Nervensystems** ein höherer Schaden von FTC/TAF abgeleitet. Für den Endpunkt lag ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden mit Ausmaß gering bei Patienten, die FTC/TAF in Kombination mit einem geboosterten Protease-Inhibitor-Regime erhalten, und ein Beleg für einen höheren Schaden mit Ausmaß beträchtlich bei Patienten, die FTC/TAF mit anderen Regimen erhalten, vor. Das Ergebnis der Bewertung spiegelt sich in den Ergebnissen nach Woche 96 wider: Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist im STB-Stratum der Studie statistisch signifikant unterschiedlich zuungunsten von FTC/TAF. Diese Patienten haben ausschließlich andere Regime als Protease-Inhibitor-Regime erhalten. Auf Basis dieser Ergebnisse ohne Berücksichtigung der Studie 311-1089 sind Aussagen für Subgruppen daher nicht sinnvoll.

2.3 Zusammenfassung

Die vom pU nachgereichten Informationen zum Verlauf der Therapieabbrüche lassen darauf schließen, dass in das STB-Stratum der Studie 292-0109 ausschließlich Patienten ohne Umstellungsindikation eingeschlossen wurden.

Aus der Bewertung der 96-Wochen-Daten der Studie 292-0109 ergeben sich in der Gesamtschau keine Änderungen im Vergleich zu den im Dossier vorgelegten 48-Wochen-Daten. Die Einschätzung der Dossierbewertung A16-30 zum Zusatznutzen von FTC/TAF für Fragestellung 3 ändert sich daher durch die vom pU nachgereichten Daten nicht.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (HIV-Infektion): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-30 [online]. 29.09.2016 [Zugriff: 05.10.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 420). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-30_Emtricitabin-Tenofoviralfenamid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_1-1.pdf.

2. Gilead Sciences. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 420:

Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (HIV-Infektion); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-30 [Demnächst verfügbar unter <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/233/#tab/beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"]].

3. Gilead Sciences. Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid (Descovy): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4A; in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg), die mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) infiziert sind; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. 15.05.2016 [Zugriff: 23.09.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1472/2016-05-15_Modul4A_Emtricitabin-Tenofoviralfenamid.pdf.

4. Gilead Sciences. Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid (Descovy): Ergänzende Unterlagen zum Dossier Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid (Descovy) im Rahmen der Stellungnahme (2016-05-15-D-228) gemäß 5. Kapitel § 19 Absatz 1 VerfO; in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg), die mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) infiziert sind; Anhang A; 96-Wochen-Daten zu Studie GS-US-292-0109 (STB-Stratum) [unveröffentlicht]. 2016.

5. Gilead Sciences. A phase 3, open-label study to evaluate switching from a TDF-containing combination regimen to a TAF-containing combination single tablet regimen (STR) in virologically-suppressed, HIV-1 positive subjects: study GS-US-292-0109; tables and listings [unveröffentlicht]. 2016.

6. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574.

7. Food and Drug Administration. Guidance for industry: human immunodeficiency virus-1 infection; developing antiretroviral drugs for treatment [online]. 11.2015 [Zugriff:

13.07.2016]. URL:

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM355128.pdf>.

8. Food and Drug Administration. Viread: statistical review and evaluation; clinical studies [online]. 18.07.2011 [Zugriff: 13.07.2016]. URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/UCM292365.pdf>.