

IQWiG-Berichte – Nr. 670

**Bictegravir/Emtricitabin/  
Tenofoviralfenamid  
(HIV-Infektion) –**

**Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Dossierbewertung**

Auftrag: A18-43  
Version: 1.0  
Stand: 27.09.2018

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (HIV-Infektion) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

28.06.2018

**Interne Auftragsnummer:**

A18-43

**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](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**Medizinisch-fachliche Beratung:**

- Mark Oette, Krankenhaus der Augustinerinnen, Köln

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

**An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:**

- Lisa Junge
- Anne Catharina Brockhaus
- Katharina Hirsch
- Thomas Kaiser
- Petra Kohlepp
- Vjollcë Olluri
- Min Ripoll
- Ulrike Seay
- Dorothea Sow

**Schlagwörter:** Bictegravir, Emtricitabin, Tenofoviralfenamid, HIV-Infektionen, Nutzenbewertung, NCT02607930, NCT02607956, NCT02603120, NCT02603107, NCT02652624

**Keywords:** Bictegravir, Emtricitabine, Tenofovir Alafenamide, HIV Infections, Benefit Assessment, NCT02607930, NCT02607956, NCT02603120, NCT02603107, NCT02652624

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>viii</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>xiii</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.2 Fragestellung</b> .....	<b>14</b>
<b>2.3 Fragestellung 1: therapienaive Erwachsene</b> .....	<b>15</b>
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	15
2.3.1.1 Eingeschlossene Studien.....	15
2.3.1.2 Studiencharakteristika.....	16
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	22
2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	22
2.3.2.2 Verzerrungspotenzial .....	24
2.3.2.3 Ergebnisse.....	26
2.3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	41
2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	42
2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene .....	43
2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen .....	47
2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien.....	47
<b>2.4 Fragestellung 2: vorbehandelte Erwachsene</b> .....	<b>49</b>
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	49
2.4.1.1 Eingeschlossene Studien.....	49
2.4.1.2 Studiencharakteristika.....	50
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	61
2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	61
2.4.2.2 Verzerrungspotenzial .....	62
2.4.2.3 Ergebnisse.....	64
2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	79
2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	81

2.4.3.1	Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene .....	82
2.4.3.2	Gesamtaussage zum Zusatznutzen .....	86
2.4.4	Liste der eingeschlossenen Studien .....	87
<b>2.5</b>	<b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung .....</b>	<b>90</b>
<b>2.6</b>	<b>Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers .....</b>	<b>91</b>
2.6.1	Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	91
2.6.2	Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A).....	91
2.6.2.1	Fragestellung / Einschlusskriterien.....	91
2.6.2.2	Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	92
2.6.2.3	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	95
2.6.2.3.1	Informationsbeschaffung.....	95
2.6.2.3.2	Studienpool .....	96
2.6.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	97
2.6.2.4.1	Studiendesign und Population.....	97
2.6.2.4.2	Verzerrungspotenzial .....	100
2.6.2.4.3	Ergebnisse .....	102
2.6.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	111
2.6.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	111
2.6.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen .....	111
2.6.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens .....	111
2.6.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	111
2.6.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	112
2.6.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	113
2.6.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche .....	113
2.6.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen .....	113
2.6.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	113
2.6.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	114

<b>3</b>	<b>Kosten der Therapie</b> .....	<b>115</b>
<b>3.1</b>	<b>Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)</b> .....	<b>115</b>
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	115
3.1.2	Therapeutischer Bedarf .....	115
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	115
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	118
<b>3.2</b>	<b>Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)</b> .....	<b>118</b>
3.2.1	Behandlungsdauer .....	119
3.2.2	Verbrauch .....	119
3.2.3	Kosten.....	119
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	119
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	119
3.2.6	Versorgungsanteile .....	120
<b>3.3</b>	<b>Konsequenzen für die Bewertung</b> .....	<b>120</b>
<b>4</b>	<b>Zusammenfassung der Dossierbewertung</b> .....	<b>122</b>
<b>4.1</b>	<b>Zugelassene Anwendungsgebiete</b> .....	<b>122</b>
<b>4.2</b>	<b>Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b> .....	<b>122</b>
<b>4.3</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</b> .....	<b>123</b>
<b>4.4</b>	<b>Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung</b> .....	<b>124</b>
<b>4.5</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung</b> .....	<b>125</b>
<b>5</b>	<b>Literatur</b> .....	<b>127</b>
<b>Anhang A – Ergebnisse (Fragestellung 1)</b> .....		<b>133</b>
A.1	Abbildungen der Metaanalysen (Fragestellung 1).....	133
A.2	Nebenwirkungen (Fragestellung 1) .....	145
<b>Anhang B – Ergebnisse (Fragestellung 2)</b> .....		<b>149</b>
B.1	Abbildungen der Metaanalysen (Fragestellung 2).....	149
B.2	Nebenwirkungen (Fragestellung 2) .....	162
<b>Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)</b> .....		<b>165</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von BIC/FTC/TAF .....	3
Tabelle 3: BIC/FTC/TAF – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	13
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von BIC/FTC/TAF .....	14
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie (therapienaive Erwachsene) .....	15
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie (therapienaive Erwachsene).....	17
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie (therapienaive Erwachsene).....	19
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie (therapienaive Erwachsene).....	21
Tabelle 9: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie <sup>a</sup> (therapienaive Erwachsene).....	22
Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie <sup>a</sup> (therapienaive Erwachsene).....	24
Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie <sup>a</sup> (therapienaive Erwachsene).....	25
Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie <sup>a</sup> (therapienaive Erwachsene) .....	27
Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie <sup>a</sup> (therapienaive Erwachsene) .....	30
Tabelle 14: Subgruppen (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie <sup>a</sup> (therapienaive Erwachsene).....	42
Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie <sup>a</sup> (therapienaive Erwachsene).....	44
Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie <sup>a</sup> (therapienaive Erwachsene).....	47
Tabelle 17: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie <sup>a</sup> (vorbehandelte Erwachsene).....	50
Tabelle 18: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie (vorbehandelte Erwachsene).....	51
Tabelle 19: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie (vorbehandelte Erwachsene).....	53
Tabelle 20: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie (vorbehandelte Erwachsene).....	57
Tabelle 21: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie <sup>a</sup> (vorbehandelte Erwachsene) .....	60

Tabelle 22: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie <sup>a</sup> (vorbehandelte Erwachsene).....	62
Tabelle 23: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie <sup>a</sup> (vorbehandelte Erwachsene).....	63
Tabelle 24: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie <sup>a</sup> (vorbehandelte Erwachsene) .....	65
Tabelle 25: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie <sup>a</sup> (vorbehandelte Erwachsene) .....	68
Tabelle 26: Subgruppen (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie <sup>a</sup> (vorbehandelte Erwachsene).....	80
Tabelle 27: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie <sup>a</sup> (vorbehandelte Erwachsene).....	83
Tabelle 28: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie <sup>a</sup> (vorbehandelte Erwachsene).....	86
Tabelle 29: BIC/FTC/TAF – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	90
Tabelle 30: BIC/FTC/TAF – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	122
Tabelle 31: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	123
Tabelle 32: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin beziehungsweise Patient .....	124
Tabelle 33: Häufige UEs (in der SOC oder im PT $\geq 5$ % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: BIC/FTC/TAF vs. ABC/DTG/3TC (therapienaive Erwachsene, Studie 1489) .....	145
Tabelle 34: Häufige UEs (in der SOC oder im PT $\geq 5$ % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: BIC/FTC/TAF vs. DTG+FTC/TAF (therapienaive Erwachsene, Studie 1490) .....	147
Tabelle 35: Häufige UEs (in der SOC oder im PT $\geq 5$ % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie (vorbehandelte Erwachsene, Studie 1844) .....	162
Tabelle 36: Häufige UEs (in der SOC oder im PT $\geq 5$ % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie (vorbehandelte Erwachsene, Studie 1878) .....	163
Tabelle 37: Häufige UEs (in der SOC oder im PT $\geq 5$ % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie (vorbehandelte Erwachsene, Studie 1961) .....	164



**Abbildungsverzeichnis****Seite**

Abbildung 1: Metaanalyse, Morbidität: AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: RR.....	133
Abbildung 2: Metaanalyse, Morbidität: Surrogatendpunkt virologisches Ansprechen (HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: RR.....	133
Abbildung 3: Metaanalyse, Morbidität: Surrogatendpunkt virologisches Versagen (HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: RR .....	133
Abbildung 4: Metaanalyse, Morbidität: Surrogatendpunkt CD4-Zellzahl/ $\mu$ l, BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: MD.....	134
Abbildung 5: Metaanalyse, Symptomatik: Fatigue oder Energieverlust (HIV-SI), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: MD.....	134
Abbildung 6: Metaanalyse, Symptomatik: Fieber, Schüttelfrost oder Schweißausbrüche (HIV-SI), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: MD .....	134
Abbildung 7: Metaanalyse, Symptomatik: Schwindelgefühl oder Benommenheit (HIV-SI), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: MD .....	135
Abbildung 8: Metaanalyse, Symptomatik: Schmerzen, Taubheit oder Kribbeln in den Händen oder Füßen (HIV-SI), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: MD.....	135
Abbildung 9: Metaanalyse, Symptomatik: Gedächtnisprobleme (HIV-SI), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: MD .....	135
Abbildung 10: Metaanalyse, Symptomatik: Übelkeit oder Erbrechen (HIV-SI), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: MD.....	136
Abbildung 11: Metaanalyse, Symptomatik: Diarrhö oder loser Stuhlgang (HIV-SI), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: MD.....	136
Abbildung 12: Metaanalyse, Symptomatik: Gefühl der Traurigkeit, Niedergeschlagenheit oder Depression (HIV-SI), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: MD.....	136
Abbildung 13: Metaanalyse, Symptomatik: Gefühl der Nervosität oder Angst (HIV-SI), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: MD.....	137
Abbildung 14: Metaanalyse, Symptomatik: Schwierigkeiten beim Einschlafen oder Durchschlafen (HIV-SI), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: MD.....	137
Abbildung 15: Metaanalyse, Symptomatik: Hautprobleme, z. B. Hautausschlag, Trockenheit oder Juckreiz (HIV-SI), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: MD.....	137
Abbildung 16: Metaanalyse, Symptomatik: Husten oder Atemprobleme (HIV-SI), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: MD.....	138

Abbildung 17: Metaanalyse, Symptomatik: Kopfschmerzen (HIV-SI), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: MD .....	138
Abbildung 18: Metaanalyse, Symptomatik: Appetitlosigkeit oder verändertes Geschmacksempfinden (HIV-SI), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: MD .....	138
Abbildung 19: Metaanalyse, Symptomatik: Blähungen, Schmerzen oder Luft im Bauch (HIV-SI), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: MD .....	139
Abbildung 20: Metaanalyse, Symptomatik: Muskel- oder Gelenkschmerzen (HIV-SI), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: MD.....	139
Abbildung 21: Metaanalyse, Symptomatik: Probleme beim Sex, z. B. Verlust des Interesses oder fehlende Befriedigung (HIV-SI), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: MD .....	139
Abbildung 22: Metaanalyse, Symptomatik: Probleme mit Gewichtsverlust oder Wasting-Syndrom (HIV-SI), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: MD .....	140
Abbildung 23: Metaanalyse, Symptomatik: verändertes Aussehen des Körpers, z. B. Fetteinlagerungen oder Gewichtszunahme (HIV-SI), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: MD .....	140
Abbildung 24: Metaanalyse, Symptomatik: Haarausfall oder verändertes Aussehen der Haare (HIV-SI), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: MD .....	140
Abbildung 25: Metaanalyse, Symptomatik: PCS (SF-36v2), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: MD .....	141
Abbildung 26: Metaanalyse, Symptomatik: MCS (SF-36v2), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: MD .....	141
Abbildung 27: Metaanalyse, Nebenwirkungen: SUEs, BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: RR .....	141
Abbildung 28: Metaanalyse, Nebenwirkungen: schwere UEs (Grad 3–4), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: RR .....	141
Abbildung 29: Metaanalyse, Nebenwirkungen: Abbruch wegen UEs, BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: RR .....	142
Abbildung 30: Metaanalyse, Nebenwirkungen: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: RR.....	142
Abbildung 31: Metaanalyse, Nebenwirkungen: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: RR .....	142
Abbildung 32: Metaanalyse, Nebenwirkungen: Erkrankungen des Nervensystems, BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: RR.....	143
Abbildung 33: Metaanalyse, Nebenwirkungen: Harnwegsinfektion, BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: RR .....	143
Abbildung 34: Metaanalyse, Nebenwirkungen: psychiatrische Erkrankungen, BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: RR.....	143

Abbildung 35: Metaanalyse, Nebenwirkungen: Übelkeit, BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: RR .....	144
Abbildung 36: Metaanalyse, Nebenwirkungen, Subgruppenanalyse nach Alter: Übelkeit, BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; vorbehandelte Erwachsene; Effektschätzer: RR.....	144
Abbildung 37: Metaanalyse, Mortalität: Gesamtmortalität, BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; vorbehandelte Erwachsene; Effektschätzer: RR .....	149
Abbildung 38: Metaanalyse, Morbidität: Surrogatendpunkt virologisches Ansprechen (HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; vorbehandelte Erwachsene; Effektschätzer: RR .....	149
Abbildung 39: Metaanalyse, Morbidität: Surrogatendpunkt virologisches Versagen (HIV-1 RNA ≥ 50 Kopien/ml), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; vorbehandelte Erwachsene; Effektschätzer: RR .....	149
Abbildung 40: Metaanalyse, Morbidität: Surrogatendpunkt CD4-Zellzahl/µl, BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; vorbehandelte Erwachsene; Effektschätzer: MD ....	150
Abbildung 41: Metaanalyse, Symptomatik: Fatigue oder Energieverlust (HIV-SI), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; vorbehandelte Erwachsene; Effektschätzer: MD ....	150
Abbildung 42: Metaanalyse, Symptomatik: Fieber, Schüttelfrost oder Schweißausbrüche (HIV-SI), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; vorbehandelte Erwachsene; Effektschätzer: MD .....	150
Abbildung 43: Metaanalyse, Symptomatik: Schwindelgefühl oder Benommenheit (HIV-SI), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; vorbehandelte Erwachsene; Effektschätzer: MD .....	151
Abbildung 44: Metaanalyse, Symptomatik: Schmerzen, Taubheit oder Kribbeln in den Händen oder Füßen (HIV-SI), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; vorbehandelte Erwachsene; Effektschätzer: MD .....	151
Abbildung 45: Metaanalyse, Symptomatik: Gedächtnisprobleme (HIV-SI), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; vorbehandelte Erwachsene; Effektschätzer: MD ....	151
Abbildung 46: Metaanalyse, Symptomatik: Übelkeit oder Erbrechen (HIV-SI), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: MD.....	152
Abbildung 47: Metaanalyse, Symptomatik: Diarrhö oder loser Stuhlgang (HIV-SI), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; vorbehandelte Erwachsene; Effektschätzer: MD ....	152
Abbildung 48: Metaanalyse, Symptomatik: Gefühl der Traurigkeit, Niedergeschlagenheit oder Depression (HIV-SI), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; vorbehandelte Erwachsene; Effektschätzer: MD .....	152
Abbildung 49: Metaanalyse, Symptomatik: Gefühl der Nervosität oder Angst (HIV-SI), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; vorbehandelte Erwachsene; Effektschätzer: MD ....	153
Abbildung 50: Metaanalyse, Symptomatik: Schwierigkeiten beim Einschlafen oder Durchschlafen (HIV-SI), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; vorbehandelte Erwachsene; Effektschätzer: MD .....	153
Abbildung 51: Metaanalyse, Symptomatik: Hautprobleme, z. B. Hautausschlag, Trockenheit oder Juckreiz (HIV-SI), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; vorbehandelte Erwachsene; Effektschätzer: MD .....	153

Abbildung 52: Metaanalyse, Symptomatik: Husten oder Atemprobleme (HIV-SI), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; vorbehandelte Erwachsene; Effektschätzer: MD ....	154
Abbildung 53: Metaanalyse, Symptomatik: Kopfschmerzen (HIV-SI), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; vorbehandelte Erwachsene; Effektschätzer: MD.....	154
Abbildung 54: Metaanalyse, Symptomatik: Appetitlosigkeit oder verändertes Geschmacksempfinden (HIV-SI), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; vorbehandelte Erwachsene; Effektschätzer: MD.....	154
Abbildung 55: Metaanalyse, Symptomatik: Blähungen, Schmerzen oder Luft im Bauch (HIV-SI), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; vorbehandelte Erwachsene; Effektschätzer: MD .....	155
Abbildung 56: Metaanalyse, Symptomatik: Muskel- oder Gelenkschmerzen (HIV-SI), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; vorbehandelte Erwachsene; Effektschätzer: MD ....	155
Abbildung 57: Metaanalyse, Symptomatik: Probleme beim Sex, z. B. Verlust des Interesses oder fehlende Befriedigung (HIV-SI), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; vorbehandelte Erwachsene; Effektschätzer: MD .....	155
Abbildung 58: Metaanalyse, Symptomatik: verändertes Aussehen des Körpers, z. B. Fetteinlagerungen oder Gewichtszunahme (HIV-SI), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; vorbehandelte Erwachsene; Effektschätzer: MD.....	156
Abbildung 59: Metaanalyse, Symptomatik: Probleme mit Gewichtsverlust oder Wasting-Syndrom (HIV-SI), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; vorbehandelte Erwachsene; Effektschätzer: MD .....	156
Abbildung 60: Metaanalyse, Symptomatik: Haarausfall oder verändertes Aussehen der Haare (HIV-SI), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; vorbehandelte Erwachsene; Effektschätzer: MD .....	156
Abbildung 61: Metaanalyse, Symptomatik: PCS (SF-36v2), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; vorbehandelte Erwachsene; Effektschätzer: SMD.....	157
Abbildung 62: Metaanalyse, Symptomatik:MCS (SF-36v2), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; vorbehandelte Erwachsene; Effektschätzer: MD.....	157
Abbildung 63: Metaanalyse, Nebenwirkungen: SUEs, BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; vorbehandelte Erwachsene; Effektschätzer: RR .....	157
Abbildung 64: Metaanalyse, Nebenwirkungen: schwere UEs (Grad 3–4), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; vorbehandelte Erwachsene; Effektschätzer: RR .....	158
Abbildung 65: Metaanalyse, Nebenwirkungen: Abbruch wegen UEs, BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; vorbehandelte Erwachsene; Effektschätzer: RR.....	158
Abbildung 66: Metaanalyse, Nebenwirkungen: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; vorbehandelte Erwachsene; Effektschätzer: RR.....	158
Abbildung 67: Metaanalyse, Nebenwirkungen: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; vorbehandelte Erwachsene; Effektschätzer: RR .....	159
Abbildung 68: Metaanalyse, Nebenwirkungen, Subgruppenanalyse nach Alter: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; vorbehandelte Erwachsene; Effektschätzer: RR.....	159

Abbildung 69: Metaanalyse, Nebenwirkungen: Erkrankungen des Nervensystems, BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; vorbehandelte Erwachsene; Effektschätzer: RR.....	160
Abbildung 70: Metaanalyse, Nebenwirkungen: Harnwegsinfektion, BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; vorbehandelte Erwachsene; Effektschätzer: RR.....	160
Abbildung 71: Metaanalyse, Nebenwirkungen, Subgruppenanalyse nach Geschlecht: Harnwegsinfektion, BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; vorbehandelte Erwachsene; Effektschätzer: RR .....	161
Abbildung 72: Metaanalyse, Nebenwirkungen: psychiatrische Erkrankungen, BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; vorbehandelte Erwachsene; Effektschätzer: RR.....	161

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
3TC	Lamivudin
ABC	Abacavir
AIDS	Acquired immune Deficiency Syndrome (erworbenes Immundefektsyndrom)
ANOVA	Varianzanalyse
ART	antiretrovirale Therapie
ATV	Atazanavir
ATV/c	Atazanavir geboostert mit Cobicistat
ATV/r	Atazanavir geboostert mit Ritonavir
BIC	Bictegravir
bPI	geboosterter Proteaseinhibitor
CD4	Cluster of Differentiation 4
CDC	Centers of Disease Control and Prevention
COBI	Cobicistat
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DRV	Darunavir
DRV/c	Darunavir geboostert mit Cobicistat
DRV/r	Darunavir geboostert mit Ritonavir
DTG	Dolutegravir
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EVG	Elvitegravir
FTC	Emtricitabin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HI-Virus	humanes Immundefizienzvirus
HIV-1	humanes Immundefizienzvirus Typ 1
HIV-SI	HIV Symptom Index
HLA	Human Leukocyte Antigen (humanes Leukozytenantigen)
INI	Integraseinhibitor
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRIS	Immunrekonstitutionssyndrom
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last Observation carried forward
MCS	Mental Component Score (mentaler Summenscore)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
MD	Mittelwertdifferenz
NRTI	nukleosidischer / nukleotidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
PCS	Physical Component Score (körperlicher Summenscore)
POR	Peto Odds Ratio
PSQI	Pittsburgh Schlafqualitätsindex
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RAL	Raltegravir
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
RNA	Ribonukleinsäure
RR	relatives Risiko
SF-36v2	Short Form 36 – Version 2 Health Survey
SDM	Symptom Distress Module
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TAF	Tenofoviralafenamid
TDF	Tenofovirdisoproxil(fumarat)
UCLA SCTC GIT	University of California, Los Angeles Scleroderma Clinical Trial Consortium Gastrointestinal Tract
UE	unerwünschtes Ereignis

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid (BIC/FTC/TAF) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 28.06.2018 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

### **1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung**

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach



Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Kapitel 2 – Nutzenbewertung</b>	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li> </ul>
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li> <li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li> </ul>
Abschnitt 2.6	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie)</li> <li>▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> </ul>
<b>Kapitel 3 – Kosten der Therapie</b>	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> <li>▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li> </ul>
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung</li> </ul>
<b>Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung</b>	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]</li> </ul>
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid (BIC/FTC/TAF) beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 28.06.2018 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von BIC/FTC/TAF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen, die mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) infiziert sind. Bei dem HI-Virus dürfen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der Integraseinhibitoren, FTC oder Tenofovir nachgewiesen worden sein.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich 2 Fragestellungen, die in der nachfolgenden Tabelle 2 dargestellt sind:

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von BIC/FTC/TAF

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
1	therapienaive Erwachsene, die mit dem HIV-1 infiziert sind <sup>b</sup>	Rilpivirin oder <b>Dolutegravir</b> jeweils in Kombination mit 2 Nukleosid- / Nukleotidanaloga ( <b>Tenofovirdisoproxil/-alafenamid plus Emtricitabin</b> oder <b>Abacavir plus Lamivudin</b> )
2	vorbehandelte Erwachsene, die mit dem HIV-1 infiziert sind <sup>b</sup>	individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert.</p> <p>b: Bei dem HI-Virus dürfen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der Integraseinhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir nachgewiesen worden sein.</p> <p>BIC: Bictegravir; FTC: Emtricitabin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; TAF: Tenofoviralafenamid</p>		

Der pU folgt in beiden Fragestellungen der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 48 Wochen herangezogen.

### **Ergebnisse für Fragestellung 1 (therapienaive Erwachsene)**

#### ***Studienpool und Studiencharakteristika***

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von BIC/FTC/TAF bei terapienaiven HIV-1-infizierten Erwachsenen besteht aus den Studien GS-US-380-1489 und GS-US-380-1490 (nachfolgend 1489 bzw. 1490).

Bei den Studien 1489 und 1490 handelt es sich um doppelblinde randomisierte Parallelgruppenstudien an terapienaiven HIV-1-infizierten Erwachsenen. In der Studie 1489 wurde BIC/FTC/TAF mit der fixen Kombination aus Abacavir, Dolutegravir und Lamivudin (ABC/DTG/3TC) verglichen und in der Studie 1490 BIC/FTC/TAF mit DTG + FTC/TAF.

In der Studie 1489 wurden insgesamt 631 Patientinnen und Patienten randomisiert einer Behandlung mit BIC/FTC/TAF (N = 316) oder ABC/DTG/3TC (N = 315) zugewiesen. In der Studie 1490 wurden insgesamt 657 Patientinnen und Patienten einer Behandlung mit BIC/FTC/TAF (N = 327) oder einer Kombinationstherapie aus DTG + FTC/TAF (N = 330) randomisiert zugeteilt.

Beide Studien sind noch laufend. Die randomisierte Behandlungsdauer beträgt jeweils 144 Wochen. Die Bewertung basiert auf dem Datenschnitt der 48-Wochen-Analyse.

Die Ergebnisse der beiden Studien werden, sofern sinnvoll, metaanalytisch zusammengefasst. Die bei einzelnen Endpunkten beobachtete Heterogenität zwischen den beiden Studien wird sowohl endpunktspezifisch als auch zusammenfassend am Ende der Ergebnisbeschreibung adressiert.

#### ***Verzerrungspotenzial***

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die beiden Studien 1489 und 1490 als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial der berücksichtigten Endpunkte in beiden Studien wird mit Ausnahme der Symptomatik (erfasst über den HIV Symptom Index [HIV-SI]) sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erfasst über den Short Form 36 – Version 2 Health Survey [SF-36v2]) in der Studie 1490 als niedrig eingestuft.

#### ***Mortalität***

##### ***Gesamtmortalität***

Bis Woche 48 trat in der Studie 1489 kein Todesfall auf. In der Studie 1490 verstarben bis zu Woche 48 1 Patientin bzw. 1 Patient im BIC/FTC/TAF-Arm und 2 Patientinnen und Patienten im DTG + FTC/TAF-Arm. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von

BIC/FTC/TAF gegenüber ABC/DTG/3TC bzw. DTG + FTC/TAF, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### ***Morbidität***

*Acquired-immune-Deficiency-Syndrom(AIDS)-definierende Ereignisse (Centers-of-Disease-Control-and-Prevention[CDC]-Klasse C), ergänzende Betrachtung der Surrogatendpunkte virologisches Ansprechen, virologisches Versagen und Cluster-of-Differentiation-4(CD4)-Zellzahl*

Weder für den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse der CDC-Klasse C noch für die beiden ergänzend dargestellten Endpunkte virologisches Ansprechen und CD4-Zellzahl zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den ergänzend dargestellten Endpunkt virologisches Versagen liegt Heterogenität zwischen beiden Studien ( $p < 0,05$ ) ohne gleichgerichtete Effekte vor. Eine aggregierte Gesamteffektschätzung der Studien ist aufgrund der Heterogenität für diesen Endpunkt nicht sinnvoll. In der Studie 1489 zeigt sich für den Endpunkt virologisches Versagen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen BIC/FTC/TAF und ABC/DTG/3TC. In der Studie 1490 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von BIC/FTC/TAF im Vergleich zu DTG + FTC/TAF.

Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von BIC/FTC/TAF im Vergleich zu ABC/DTG/3TC bzw. DTG + FTC/TAF, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### ***Patientenberichtete Symptomatik: HIV-SI***

Für den Endpunkt HIV-SI wird für die 20 Einzelitems jeweils die mittlere Veränderung des Symptom Bother Scores zu Woche 48 gegenüber Studienbeginn betrachtet. Auswertungen zum Gesamtindex (Symptom Bother Score) legt der pU nicht vor. Für die Einzelitems zeigt sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Damit ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von BIC/FTC/TAF im Vergleich zu ABC/DTG/3TC bzw. DTG + FTC/TAF, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

*SF-36v2 – körperlicher Summenscore (PCS)*

Für den PCS des SF-36v2 zeigt sich in der Metaanalyse für die mittlere Veränderung zu Woche 48 gegenüber Studienbeginn kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für den PCS des SF-36v2 kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von BIC/FTC/TAF im Vergleich zu ABC/DTG/3TC bzw. DTG + FTC/TAF, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

*SF-36v2 – mentaler Summenscore (MCS)*

Für den MCS des SF-36v2 wird die mittlere Veränderung zu Woche 48 gegenüber Studienbeginn betrachtet. Für diesen Endpunkt liegt Heterogenität zwischen beiden Studien ( $p < 0,05$ ) ohne gleichgerichtete Effekte vor. Eine aggregierte Gesamteffektschätzung der Studien ist aufgrund der Heterogenität für diesen Endpunkt nicht sinnvoll.

In den Studien 1489 und 1490 zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Damit ergibt sich für den MCS des SF-36v2 kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von BIC/FTC/TAF im Vergleich zu ABC/DTG/3TC bzw. DTG + FTC/TAF, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

*Nebenwirkungen**Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)*

Für den Endpunkt SUEs liegt Heterogenität zwischen den Studien 1489 und 1490 ( $p < 0,05$ ) ohne gleichgerichtete Effekte vor. Eine aggregierte Gesamteffektschätzung der Studien ist aufgrund der Heterogenität für diesen Endpunkt nicht sinnvoll.

In der Studie 1489 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Studie 1490 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von BIC/FTC/TAF. Da die Effekte nicht gleichgerichtet sind, ergibt sich in der Gesamtschau beider Studien für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von BIC/FTC/TAF im Vergleich zu ABC/DTG/3TC bzw. DTG + FTC/TAF, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

*Schwere UEs („Gilead Sciences Grading Scale for Severity of Adverse Events and Laboratory Abnormalities“ Grad 3–4)*

Für den Endpunkt schwere UEs (Grad 3–4) zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Damit ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von BIC/FTC/TAF im Vergleich zu ABC/DTG/3TC bzw. DTG + FTC/TAF, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

*Abbruch wegen UEs*

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegt Heterogenität zwischen den Studien 1489 und 1490 ( $p < 0,05$ ) ohne gleichgerichtete Effekte vor. Eine aggregierte Gesamteffektschätzung der Studien ist aufgrund der Heterogenität für diesen Endpunkt nicht sinnvoll.

In der Studie 1489 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von BIC/FTC/TAF. In der Studie 1490 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Da die Effekte nicht gleichgerichtet sind, ergibt sich in der Gesamtschau beider Studien für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder

geringeren Schaden von BIC/FTC/TAF im Vergleich zu ABC/DTG/3TC bzw. DTG + FTC/TAF, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

### *Spezifische UEs*

#### *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, darin enthalten: Übelkeit*

Für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von BIC/FTC/TAF. Allerdings ist der Effekt nicht mehr als geringfügig. Der Effekt geht maßgeblich zurück auf den in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts enthaltenen Preferred Term (PT) Übelkeit. Für den PT Übelkeit zeigt sich Heterogenität zwischen den Studien 1489 und 1490 ( $p < 0,05$ ) ohne gleichgerichtete Effekte. Eine aggregierte Gesamteffektschätzung der Studien ist aufgrund der Heterogenität für den PT Übelkeit nicht sinnvoll. Für den PT Übelkeit zeigt sich in der Studie 1489 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von BIC/FTC/TAF. In der Studie 1490 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts mit dem PT Übelkeit kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von BIC/FTC/TAF gegenüber ABC/DTG/3TC bzw. DTG + FTC/TAF, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

#### *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Erkrankungen des Nervensystems, Harnwegsinfektion und psychiatrische Erkrankungen*

Für die spezifischen UEs Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Erkrankungen des Nervensystems, Harnwegsinfektion und psychiatrische Erkrankungen zeigt sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Damit ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von BIC/FTC/TAF im Vergleich zu ABC/DTG/3TC bzw. DTG + FTC/TAF, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

#### ***Gesamtschau der Endpunkte mit heterogenen Ergebnissen zwischen den Einzelstudien***

In den Studien 1489 und 1490 liegen für die Endpunkte SUEs, Abbruch wegen UEs und Übelkeit (enthalten in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts) sowie für den ergänzend dargestellten Endpunkt virologisches Versagen heterogene Ergebnisse zwischen den Studien vor. Den Vorteilen von BIC/FTC/TAF in der Studie 1489 in den Endpunkten Abbruch wegen UEs und Übelkeit steht ein Nachteil für BIC/FTC/TAF in der Studie 1490 im Endpunkt SUEs sowie im ergänzend dargestellten Endpunkt virologisches Versagen gegenüber.

Eine potenzielle Ursache für die vorliegende Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Studien können die unterschiedlichen Sockeltherapien (Studie 1489: ABC/3TC; Studie 1490: FTC/TAF) darstellen. Allerdings zeigen sich in der Gesamtschau beider Studien keine

eindeutigen Vor- oder Nachteile für BIC/FTC/TAF gegenüber ABC/DTG/3TC bzw. DTG + FTC/TAF, sodass keine nach Sockeltherapien getrennte Aussage erfolgt.

## **Ergebnisse für Fragestellung 2 (vorbehandelte Erwachsene)**

### ***Studienpool und Studiencharakteristika***

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von BIC/FTC/TAF bei vorbehandelten HIV-1-infizierten Erwachsenen besteht aus den Studien 1844, 1878 und 1961.

Bei den Studien 1844, 1878 und 1961 handelt es sich um randomisierte Parallelgruppenstudien an antiretroviral vorbehandelten, virologisch supprimierten (HIV-1-RNA-Viruslast < 50 Kopien/ml) HIV-1-infizierten Erwachsenen. In den Studien wurde BIC/FTC/TAF jeweils mit einer Fortführung der bisherigen Therapie verglichen.

In der Studie 1844 wurden insgesamt 567 Patientinnen und Patienten, in der Studie 1878 578 Patientinnen und Patienten und in der Studie 1961 472 Patientinnen auf die Studienarme BIC/FTC/TAF (1844: N = 284; 1878: N = 290; 1961: N = 235) und Fortführung der bestehenden Therapie (1844: N = 283; 1878: N = 288; 1961: N = 237) randomisiert zugeteilt.

Da bei den Patientinnen und Patienten in allen 3 Studien zumeist keine Umstellungsindikation bestand, können diese auch nur für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten ohne Umstellungsindikation herangezogen werden. Für Patientinnen und Patienten mit Umstellungsindikation liegen keine relevanten Studien vor.

Die Bewertung basiert auf dem Datenschnitt der 48-Wochen-Analyse der 3 Studien. Dies entspricht bei allen 3 Studien dem Ende der randomisierten Behandlungsphase.

Die Ergebnisse der 3 Studien werden, sofern sinnvoll, metaanalytisch zusammengefasst. Die bei einzelnen Endpunkten beobachtete Heterogenität zwischen den Studien wird sowohl endpunktspezifisch als auch zusammenfassend am Ende der Ergebnisbeschreibung adressiert.

### ***Verzerrungspotenzial***

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für alle 3 Studien als niedrig eingestuft. In der Studie 1844 wird für alle berücksichtigten Endpunkte ein niedriges Verzerrungspotenzial angenommen. In den Studien 1878 und 1961 wird für die Endpunkte Gesamtmortalität, AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C), virologisches Ansprechen, virologisches Versagen, CD4-Zellzahl, SUEs und schwere UEs (Grad 3–4) das Verzerrungspotenzial ebenfalls als niedrig eingestuft. Für die weiteren in den Studien 1878 und 1961 berücksichtigten Endpunkte Symptomatik (HIV-SI, nur Studie 1878), gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2, nur Studie 1878), Abbruch wegen UEs sowie die spezifischen UEs wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

## ***Mortalität***

### *Gesamtmortalität*

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von BIC/FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bestehenden Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## ***Morbidität***

### *AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C), ergänzende Betrachtung der Surrogatendpunkte virologisches Ansprechen, virologisches Versagen und CD4-Zellzahl*

In den Studien 1844, 1878 und 1961 trat kein AIDS-definierendes Ereignis der CDC-Klasse C auf. Für die ergänzend dargestellten Endpunkte virologisches Ansprechen und virologisches Versagen zeigt sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den ergänzend dargestellten Endpunkt CD4-Zellzahl liegt Heterogenität zwischen den 3 Studien ( $p < 0,05$ ) ohne gleichgerichtete Effekte vor. Eine aggregierte Gesamteffekt-schätzung der Studien ist aufgrund der Heterogenität für diesen Endpunkt nicht sinnvoll. In den Studien 1844, 1878 und 1961 zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Insgesamt ergibt sich somit für den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von BIC/FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bestehenden Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### *Patientenberichtete Symptomatik: HIV-SI*

Für den Endpunkt HIV-SI wird für die 20 Einzelitems jeweils die mittlere Veränderung des Symptom Bother Scores zu Woche 48 gegenüber Studienbeginn betrachtet. Auswertungen zum Gesamtindex (Symptom Bother Score) legt der pU nicht vor. Für die Einzelitems zeigt sich in der Metaanalyse aus den Studien 1844 und 1878 jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Studie 1961 wurde der HIV-SI nicht erhoben. Damit ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von BIC/FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bestehenden Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

### *SF-36v2 – körperlicher Summenscore (PCS)*

Für den PCS des SF-36v2 zeigt sich in der Metaanalyse aus den Studien 1844 und 1878 für die mittlere Veränderung zu Woche 48 gegenüber Studienbeginn ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von BIC/FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bestehenden Therapie. Das 95 %-Konfidenzintervall (KI) der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von  $-0,2$  bis  $0,2$ .



Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. In der Studie 1961 wurde der PCS nicht erhoben. Daraus ergibt sich für den PCS des SF-36v2 kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von BIC/FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bestehenden Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### *SF-36v2 – mentaler Summenscore (MCS)*

Für den MCS des SF-36v2 zeigt sich in der Metaanalyse aus den Studien 1844 und 1878 für die mittlere Veränderung zu Woche 48 gegenüber Studienbeginn kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Studie 1961 wurde der MCS nicht erhoben. Daraus ergibt sich für den MCS des SF-36v2 kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von BIC/FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bestehenden Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### ***Nebenwirkungen***

*SUEs, schwere UEs („Gilead Sciences Grading Scale for Severity of Adverse Events and Laboratory Abnormalities“ Grad 3–4) sowie Abbruch wegen UEs*

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (Grad 3–4) sowie Abbruch wegen UEs zeigt sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Damit ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von BIC/FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bestehenden Therapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

#### *Spezifische UEs*

##### *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*

Für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von BIC/FTC/TAF. Allerdings ist der Effekt nicht mehr als geringfügig. Folglich ergibt sich für den genannten Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von BIC/FTC/TAF gegenüber der Fortführung der bestehenden Therapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

##### *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes*

Für den Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von BIC/FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bestehenden Therapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

##### *Erkrankungen des Nervensystems*

Für den Endpunkt psychiatrische Erkrankungen des Nervensystems liegt Heterogenität zwischen den Studien 1844, 1878 und 1961 ( $p < 0,05$ ) ohne gleichgerichtete Effekte vor. Eine

aggregierte Gesamteffektschätzung der Studien ist aufgrund der Heterogenität für diesen Endpunkt nicht sinnvoll.

In den Studien 1844 und 1961 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Studie 1878 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von BIC/FTC/TAF. Da die Effekte nicht gleichgerichtet sind, wird in der Gesamtschau aller Studien für diesen Endpunkt kein höherer oder geringerer Schaden abgeleitet. Damit ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von BIC/FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bestehenden Therapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

#### Harnwegsinfektion

Für den Endpunkt Harnwegsinfektion zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von BIC/FTC/TAF. Bei diesem Endpunkt liegt ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Daraus ergibt sich für Frauen ein Hinweis auf einen höheren Schaden von BIC/FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bisherigen Therapie. Für Männer ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von BIC/FTC/TAF gegenüber der Fortführung der bestehenden Therapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist daher nicht belegt.

#### Psychiatrische Erkrankungen

Für den Endpunkt psychiatrische Erkrankungen liegt Heterogenität zwischen den Studien 1844, 1878 und 1961 ( $p < 0,05$ ) ohne gleichgerichtete Effekte vor. Eine aggregierte Gesamteffektschätzung der Studien ist aufgrund der Heterogenität für diesen Endpunkt nicht sinnvoll.

In der Studie 1844 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von BIC/FTC/TAF. In den Studien 1878 und 1961 zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von BIC/FTC/TAF. Da die Effekte nicht gleichgerichtet sind, wird in der Gesamtschau aller Studien für diesen Endpunkt kein höherer oder geringerer Schaden abgeleitet. Damit ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von BIC/FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bestehenden Therapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

#### ***Gesamtschau der Endpunkte mit heterogenen Ergebnissen zwischen den Einzelstudien***

In den Studien 1844, 1878 und 1961 liegen für die Endpunkte Erkrankungen des Nervensystems und psychiatrische Erkrankungen heterogene Ergebnisse zwischen den Studien vor. Diese zeigen im Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems einen Nachteil von BIC/FTC/TAF in der Studie 1878. Für den Endpunkt psychiatrische Erkrankungen zeigt sich ein Vorteil von BIC/FTC/TAF in der Studie 1844, welcher einem Nachteil von BIC/FTC/TAF in den Studien 1878 und 1961 gegenübersteht.

Eine potenzielle Ursache für die vorliegende Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Studien können die unterschiedlichen Vergleichstherapien darstellen. Allerdings zeigen sich in

der Gesamtschau der 3 Studien keine eindeutigen Vor- oder Nachteile für BIC/FTC/TAF gegenüber der jeweiligen Vergleichstherapie, sodass die gemeinsame Betrachtung der Studien beibehalten wird.

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens der Wirkstoffkombination BIC/FTC/TAF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie pro Fragestellung wie folgt bewertet:

#### ***Fragestellung 1 (therapienaive Erwachsene)***

In der Gesamtschau ergeben sich weder positive noch negative Effekte für BIC/FTC/TAF im Vergleich zu ABC/DTG/3TC bzw. DTG + FTC/TAF.

Zusammenfassend ergibt sich für therapienaive HIV-1-infizierte<sup>1</sup> Erwachsene kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von BIC/FTC/TAF im Vergleich zu ABC/DTG/3TC bzw. DTG + FTC/TAF, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### ***Fragestellung 2 (vorbehandelte Erwachsene)***

In der Gesamtschau zeigt sich auf der Seite der negativen Effekte nur für Frauen ein Hinweis auf einen höheren Schaden mit dem Ausmaß beträchtlich durch BIC/FTC/TAF im Vergleich zum Fortführen der bisherigen Therapie.

Zusammenfassend ergibt sich für vorbehandelte, HIV-1-infizierte<sup>1</sup> Frauen ohne Umstellungsindikation ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen. Für vorbehandelte, HIV-1-infizierte<sup>1</sup> Männer ohne Umstellungsindikation ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für vorbehandelte HIV-1-infizierte<sup>1</sup> Erwachsene mit Umstellungsindikation liegen keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vor. Für diese Population ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### ***Zusammenfassung***

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von BIC/FTC/TAF.

---

<sup>1</sup> Bei dem HI-Virus dürfen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir nachgewiesen worden sein.

Tabelle 3: BIC/FTC/TAF – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	therapienaive Erwachsene, die mit dem HIV-1 infiziert sind <sup>b</sup>	Rilpivirin oder <b>Dolutegravir</b> jeweils in Kombination mit 2 Nukleosid-/Nukleotidanaloga ( <b>Tenofovir</b> disoproxil/ <b>alafenamid plus Emtricitabin</b> oder <b>Abacavir plus Lamivudin</b> )	Zusatznutzen nicht belegt
2	vorbehandelte Erwachsene, die mit dem HIV-1 infiziert sind <sup>b</sup>	eine individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen	Zusatznutzen nicht belegt
	mit Umstellungsindikation		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Frauen: Hinweis auf einen geringeren Nutzen</li> <li>▪ Männer: Zusatznutzen nicht belegt</li> </ul>
	ohne Umstellungsindikation		
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert.</p> <p>b: Bei dem HI-Virus dürfen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der Integraseinhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir nachgewiesen worden sein.</p> <p>BIC: Bictegravir, FTC: Emtricitabin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TAF: Tenofoviralafenamid</p>			

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

## 2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid (BIC/FTC/TAF) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen, die mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) infiziert sind. Bei dem HI-Virus dürfen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der Integraseinhibitoren, FTC oder Tenofovir nachgewiesen worden sein.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich 2 Fragestellungen, die in der nachfolgenden Tabelle 4 dargestellt sind:

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von BIC/FTC/TAF

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
1	therapienaive Erwachsene, die mit dem HIV-1 infiziert sind <sup>b</sup>	Rilpivirin oder <b>Dolutegravir</b> jeweils in Kombination mit 2 Nukleosid- / Nukleotidanaloga ( <b>Tenofovir</b> disoproxil/ <b>-alafenamid plus Emtricitabin</b> oder <b>Abacavir plus Lamivudin</b> )
2	vorbehandelte Erwachsene, die mit dem HIV-1 infiziert sind <sup>b</sup>	individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert.</p> <p>b: Bei dem HI-Virus dürfen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der Integraseinhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir nachgewiesen worden sein.</p> <p>BIC: Bictegravir; FTC: Emtricitabin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; TAF: Tenofoviralafenamid</p>		

Der pU folgt in beiden Fragestellungen der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 48 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

## 2.3 Fragestellung 1: therapienaive Erwachsene

### 2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu BIC/FTC/TAF (Stand zum 07.05.2018)
- bibliografische Recherche zu BIC/FTC/TAF (letzte Suche am 07.05.2018)
- Suche in Studienregistern zu BIC/FTC/TAF (letzte Suche am 07.05.2018)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu BIC/FTC/TAF (letzte Suche am 12.07.2018)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

#### 2.3.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung werden die in Tabelle 5 aufgelisteten Studien eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie (therapienaive Erwachsene)

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie <sup>a</sup> (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
BIC/FTC/TAF vs. ABC/DTG/3TC			
Studie GS-US-380-1489 (1489 <sup>b</sup> )	ja	ja	nein
BIC/FTC/TAF vs. DTG + FTC/TAF			
Studie GS-US-380-1490 (1490 <sup>b</sup> )	ja	ja	nein
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war b: Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt. 3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; BIC: Bictegravir; DTG: Dolutegravir; FTC: Emtricitabin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TAF: Tenofoviralfenamid; vs.: versus			

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von BIC/FTC/TAF bei therapienaiven HIV-1-infizierten Erwachsenen besteht aus den Studien GS-US-380-1489 und GS-US-380-1490 (nachfolgend als 1489 bzw. 1490 bezeichnet). Dies stimmt mit dem Studienpool des pU überein.

Abweichend vom Vorgehen des pU werden die Ergebnisse der Studien 1489 und 1490, sofern sinnvoll, metaanalytisch zusammengefasst (siehe Abschnitt 2.6.2.3.2).

Abschnitt 2.3.4 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossenen Studien.

### **2.3.1.2 Studiencharakteristika**

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie (therapienaive Erwachsene)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
1489	RCT, doppelblind, parallel	antiretroviral nicht vorbehandelte HIV-1-infizierte Erwachsene ( $\geq 18$ Jahre) mit einer HIV-1-RNA-Viruslast $\geq 500$ Kopien/ml zu Screening und einer $eGFR_{CG} \geq 50$ ml/min sowie negativ für das HLA-B*5701-Allel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ BIC/FTC/TAF + Placebo (N = 316<sup>b</sup>)</li> <li>▪ ABC/DTG/3TC + Placebo (N = 315)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Screening: 30 Tage vor Studienbeginn</li> <li>▪ Behandlung: <math>\geq 144</math> Wochen<sup>c</sup></li> <li>▪ Beobachtung 30 Tage</li> </ul>	122 Studienzentren in Belgien, Deutschland, Dominikanische Republik, Frankreich, Italien, Kanada, Spanien, USA, Vereinigtes Königreich  11/2015–laufend (Datenschnitt Woche 48: 09.05.2017)	primär: virologisches Ansprechen zu Woche 48 sekundär: Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
1490	RCT, doppelblind, parallel	antiretroviral nicht vorbehandelte HIV-1-infizierte Erwachsene ( $\geq 18$ Jahre) mit einer HIV-1-RNA-Viruslast $\geq 500$ Kopien/ml zu Screening und einer $eGFR_{CG} \geq 30$ ml/min	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ BIC/FTC/TAF + Placebo (N = 327<sup>d</sup>)</li> <li>▪ DTG + FTC/TAF + Placebo (N = 330<sup>d</sup>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Screening: 30 Tage vor Studienbeginn</li> <li>▪ Behandlung: <math>\geq 144</math> Wochen<sup>c</sup></li> <li>▪ Beobachtung 30 Tage</li> </ul>	126 Studienzentren in Australien, Belgien, Deutschland, Dominikanische Republik, Frankreich, Italien, Kanada, Spanien, USA, Vereinigtes Königreich  11/2015–laufend (Datenschnitt Woche 48: 12.05.2017)	primär: virologisches Ansprechen zu Woche 48 sekundär: Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

(Fortsetzung)



Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie (therapienaive Erwachsene) (Fortsetzung)

a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung

b: 2 der 316 randomisierten Patientinnen und Patienten brachen vor der 1. Gabe der Studienmedikation die Studie ab.

c: Nach Woche 144 erhalten die Patientinnen und Patienten weiterhin die verblindete Studienmedikation bis zur „end of blinded treatment“-Visite. Die Entblindung erfolgt vorzugsweise innerhalb von 30 Tagen, nachdem alle Patientinnen und Patienten Woche 144 erreicht haben und die Analyse zu Woche 144 durchgeführt wurde. Anschließend besteht die Möglichkeit für Patientinnen und Patienten in Ländern ohne Verfügbarkeit von BIC/FTC/TAF an einer offenen Extensionsphase mit BIC/FTC/TAF für bis zu 48 Wochen teilzunehmen.

d: 7 der 327 randomisierten Patientinnen und Patienten im BIC/FTC/TAF-Arm bzw. 5 der 330 randomisierten Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm erhielten keine Studienmedikation und wurden aus den Analysen ausgeschlossen.

3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; BIC: Bictegravir; DTG: Dolutegravir; eGFR<sub>CG</sub>: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate gemäß der Cockcroft-Gault-Formel; FTC: Emtricitabin; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; HLA: humanes Leukozytenantigen; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PEP: Postexpositionsprophylaxe; PrEP: Präexpositionsprophylaxe; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure; TAF: Tenofoviralfenamid; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie (therapienaive Erwachsene)

Studie	Intervention	Vergleich
1489	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ BIC 50 mg/FTC 200 mg/TAF 25 mg (Fixkombination)</li> <li>+</li> <li>▪ Placebo für ABC/DTG/3TC, jeweils 1-mal/Tag oral</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ABC 600 mg/DTG 50 mg/3TC 300 mg (Fixkombination)</li> <li>+</li> <li>▪ Placebo für BIC/FTC/TAF jeweils 1-mal/Tag oral</li> </ul>
<p><b>Nicht erlaubte Vor- / Begleitbehandlung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ weitere antiretrovirale HIV-1-Therapien<sup>a</sup></li> <li>▪ Arzneimittel mit hohem Interaktionspotenzial (z. B. Phenobarbital, Carbamazepin, Rifampin, Johanniskraut) ≤ 30 Tage vor Studienbeginn und während der Studie</li> <li>▪ systemische Therapie zur Behandlung des kutanen Kaposisarkoms ≤ 30 Tage vor Studienbeginn oder erwartbare Behandlung während der Studie</li> <li>▪ Immunsuppressiva oder Chemotherapeutika ≤ 3 Monate vor Screening oder ein erwartbarer Beginn dieser Behandlungen oder mit systemischen Steroiden während der Studie</li> <li>▪ parenterale antibiotische oder antimykotische Therapie ≤ 30 Tage vor Studienbeginn</li> <li>▪ mindestens 6 Stunden vor und 2 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation: Antazida, Sucralfat und Vitamin- oder Mineralzusatzstoffe, die Kalzium, Eisen oder Zink enthalten</li> </ul>		
1490	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 50 mg BIC/200 mg FTC/TAF 25 mg (Fixkombination)</li> <li>+</li> <li>Placebo für DTG</li> <li>+</li> <li>Placebo für FTC/TAF</li> <li>jeweils 1-mal/Tag oral</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ DTG 50 mg</li> <li>+</li> <li>FTC 200 mg/TAF 25 mg (Fixkombination)</li> <li>+</li> <li>Placebo für BIC/FTC/TAF</li> <li>jeweils 1-mal/Tag oral</li> </ul>
<p><b>Nicht erlaubte Vor- / Begleitbehandlung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ siehe Angaben zu Studie 1489</li> </ul>		
<p>a: Bezüglich Vorthérapien sind PrEP oder PEP bis zu 1 Monat vor Screening ausgenommen. Zudem war für Patientinnen und Patienten, die vor Studienbeginn ≤ 10 Tage mit jeglicher antiretroviraler Therapie nach Diagnose einer HIV-1-Infektion behandelt wurden, eine Studienteilnahme erlaubt.</p> <p>3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; BIC: Bictegravir; DTG: Dolutegravir; FTC: Emtricitabin; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; PEP: Postexpositionsprophylaxe; PrEP: Präexpositionsprophylaxe; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TAF: Tenofoviralfenamid; vs.: versus</p>		

Bei den Studien 1489 und 1490 handelt es sich um doppelblinde, randomisierte Parallelgruppenstudien an therapienaiven HIV-1-infizierten Erwachsenen. Die HIV-1-Ribonukleinsäure(RNA)-Viruslast der Patientinnen und Patienten musste zu Screening  $\geq 500$  Kopien/ml betragen. In der Studie 1489 wurde BIC/FTC/TAF mit der fixen Kombination aus Abacavir, Dolutegravir und Lamivudin (ABC/DTG/3TC) verglichen und in der Studie 1490 BIC/FTC/TAF mit DTG + FTC/TAF.

In der Studie 1489 wurden insgesamt 631 Patientinnen und Patienten im Zuteilungsverhältnis 1:1 randomisiert einer Behandlung mit BIC/FTC/TAF (N = 316) oder ABC/DTG/3TC (N = 315) zugewiesen. In die Studie 1490 wurden ebenfalls im Zuteilungsverhältnis 1:1 insgesamt 657 Patientinnen und Patienten einer Behandlung mit BIC/FTC/TAF (N = 327) oder einer Kombinationstherapie aus DTG und der fixen Kombination FTC/TAF

(DTG + FTC/TAF) (N = 330) randomisiert zugeteilt. Eine Stratifizierung erfolgte in beiden Studien nach der HIV-1-RNA-Viruslast ( $\leq 100\,000$  Kopien/ml,  $> 100\,000$  Kopien/ml bis  $\leq 400\,000$  Kopien/ml,  $> 400\,000$  Kopien/ml), Region (USA, ex-USA) und CD4-Zellzahl ( $< 50$  Zellen/ $\mu$ l,  $\geq 50$  bis  $< 200$  Zellen/ $\mu$ l,  $\geq 200$  Zellen/ $\mu$ l).

Die Dosierung erfolgte in beiden Studien entsprechend der jeweiligen Fachinformationen [3-6]. Gemäß Fachinformation soll BIC/FTC/TAF nur angewendet werden, sofern keine Resistenzen gegen die jeweils eingesetzten Wirkstoffe FTC und TAF sowie die Klasse der Integraseinhibitoren vorliegen. In den Studien 1489 und 1490 wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten mit nachgewiesener Sensitivität gegenüber den in der jeweiligen Studie für die Backbone-Therapie eingesetzten Substanzen FTC, Tenofovir, 3TC und ABC (Studie 1489) bzw. FTC und Tenofovir (Studie 1490) eingeschlossen. Laut Einschlusskriterien beider Studien wurde die Sensitivität gegenüber Integraseinhibitoren vor Studienbeginn nicht explizit überprüft. Geplant war eine Resistenztestung auf Integraseinhibitoren lediglich bei virologischem Versagen innerhalb der Behandlungsperiode. Im Verlauf der Studien traten allerdings weder in der Studie 1489 noch in der Studie 1490 virologische Resistenzen gegenüber den eingesetzten Wirkstoffen auf.

Der primäre Endpunkt beider Studien war das virologische Ansprechen (HIV-1-RNA-Viruslast  $< 50$  Kopien/ml) zu Woche 48. Patientenrelevante Endpunkte waren Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Beide Studien sind noch laufend. Die randomisierte Behandlungsdauer beträgt jeweils 144 Wochen. Im Anschluss besteht für Patientinnen und Patienten in Ländern ohne Verfügbarkeit von BIC/FTC/TAF die Möglichkeit, an einer offenen Extensionsphase mit BIC/FTC/TAF für bis zu 48 Wochen teilzunehmen. Zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung liegen jeweils Ergebnisse zum Auswertungszeitpunkt 48 Wochen vor. Diese werden für die vorliegende Bewertung herangezogen.

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in den eingeschlossenen Studien 1489 und 1490.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie (therapienaive Erwachsene)

Studie Charakteristika Kategorie	1489		1490	
	BIC/FTC/TAF N <sup>a</sup> = 314	ABC/DTG/3TC N <sup>a</sup> = 315	BIC/FTC/TAF N <sup>a</sup> = 320	DTG+FTC/TAF N <sup>a</sup> = 325
Alter [Jahre], MW (SD)	34 (11)	34 (11)	37 (12)	37 (12)
Geschlecht [w / m], %	9 / 91	10 / 90	13 / 88	11 / 89
HIV-Krankheitsstatus (CDC-Kategorie), n (%)				
A: asymptomatisch	286 (91,1)	286 (90,8)	286 (89,4)	288 (88,6)
B: symptomatisch	16 (5,1)	14 (4,4)	10 (3,1)	11 (3,4)
C: AIDS	12 (3,8)	15 (4,8)	24 (7,5)	26 (8,0)
HIV-1-RNA-Viruslast zu Baseline, n (%)				
≤ 100 000 Kopien/ml	261 (83,1)	265 (84,1)	254 (79,4)	271 (83,4)
> 100 000 Kopien/ml	53 (16,9) <sup>b</sup>	50 (15,9) <sup>b</sup>	66 (20,6) <sup>b</sup>	54 (16,6) <sup>b</sup>
CD4 Zellzahl/μl zu Baseline, n (%)				
< 350 Zellen/μl	105 (33,4) <sup>b</sup>	90 (28,6) <sup>b</sup>	111 (34,7) <sup>b</sup>	111 (34,2) <sup>b</sup>
≥ 350 Zellen/μl	209 (66,6) <sup>b</sup>	225 (71,4) <sup>b</sup>	209 (65,3) <sup>b</sup>	214 (65,8) <sup>b</sup>
Ethnie, n (%)				
weiß	180 (57,3) <sup>b</sup>	179 (56,8)	183 (57,2)	195 (60,0)
schwarz	114 (36,3) <sup>b</sup>	112 (35,6)	97 (30,3)	100 (30,8)
andere	20 (6,4) <sup>b, c</sup>	24 (7,6) <sup>b</sup>	40 (12,5) <sup>b</sup>	30 (9,2) <sup>b</sup>
Therapieabbruch, n (%)	19 (6,1)	16 (5,1)	28 (8,8)	20 (6,2)
Studienabbruch, n (%)	18 (5,7)	14 (4,4)	24 (7,5)	18 (5,5)
a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben				
b: eigene Berechnung				
c: inklusive 2 Patientinnen und Patienten mit unbekannter Ethnie				
3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; AIDS: Acquired immune Deficiency Syndrome; BIC: Bictegravir; CD4: Cluster of Differentiation 4; CDC: Center for Disease Control and Prevention; DTG: Dolutegravir; FTC: Emtricitabin; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure; SD: Standardabweichung; TAF: Tenofoviralafenamid; vs.: versus; w: weiblich				

Die demografischen und klinischen Charakteristika der therapienaiven Patientinnen und Patienten sind sowohl zwischen den einzelnen Studienarmen als auch zwischen den Studien überwiegend ausbalanciert.

Im Mittel waren die Patientinnen und Patienten 34 Jahre (Studie 1489) bzw. 37 Jahre (Studie 1490) alt, zu einem deutlich überwiegenden Teil männlich (etwa 90 %) und

mehrheitlich weiß (etwa 58 %). In Bezug auf den HIV-Krankheitsstatus war mit etwa 90 % der weit überwiegende Teil der Patientinnen und Patienten in beiden Studien asymptomatisch.

Tabelle 9 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 9: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie<sup>a</sup> (therapienaive Erwachsene)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
1489	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
1490	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

a: Studie 1489: ABC/DTG/3TC; Studie 1490: DTG + FTC/TAF  
 3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; BIC: Bictegravir; DTG: Dolutegravir; FTC: Emtricitabin;  
 RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TAF: Tenofoviralfenamid; vs.: versus

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für beide Studien als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

## 2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

### 2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.6.2.4.3):

- Mortalität
  - Gesamtmortalität
- Morbidität
  - AIDS-definierende Ereignisse (Centers-for-Disease-Control-and-Prevention[CDC]-Klasse C)
  - ergänzend dargestellt: virologisches Ansprechen, virologisches Versagen und Cluster-of-Differentiation-4(CD4)-Zellzahl als Surrogatendpunkte für den patientenrelevanten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“
  - patientenberichtete Symptomatik, erhoben über den HIV Symptom Index (HIV-SI)

- gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - gemessen über den Short Form 36 – Version 2 Health Survey (SF-36v2)
- Nebenwirkungen
  - schwerwiegende UEs (SUEs)
  - schwere UEs („Gilead Sciences Grading Scale for Severity of Adverse Events and Laboratory Abnormalities“ Grad 3–4)
  - Abbruch wegen UEs
  - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
  - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes
  - Erkrankungen des Nervensystems
  - Harnwegsinfektion
  - psychiatrische Erkrankungen
  - ggf. weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der in Modul 4 A weitere Endpunkte heranzieht (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3).

Tabelle 10 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie<sup>a</sup> (therapienaive Erwachsene)

Studie	Endpunkte															
	Gesamtmortalität	AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C)	Symptomatik (HIV-SI)	Virologisches Ansprechen <sup>b</sup>	Virologisches Versagen <sup>b</sup>	CD4-Zellzahl <sup>b</sup>	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Schwere UEs (Grad 3–4) <sup>c</sup>	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) <sup>d</sup>	Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) <sup>d</sup>	Erkrankungen des Nervensystems (SOC) <sup>d</sup>	Harnwegsinfektion (PT) <sup>d</sup>	Psychiatrische Erkrankungen (SOC) <sup>d</sup>	Weitere spezifische UEs
1489	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
1490	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
<p>a: Studie 1489: ABC/DTG/3TC; Studie 1490: DTG + FTC/TAF</p> <p>b: Das virologische Ansprechen und das virologische Versagen (Auswertung jeweils gemäß FDA-Snapshot-Algorithmus) sowie die CD4-Zellzahl werden als Surrogatendpunkte für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“ ergänzend dargestellt.</p> <p>c: Einteilung basiert auf der „Gilead Sciences Grading Scale for Severity of Adverse Events and Laboratory Abnormalities“</p> <p>d: kodiert nach MedDRA</p> <p>3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; AIDS: Acquired immune Deficiency Syndrome; BIC: Bictegravir; CD4: Cluster of Differentiation 4; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; DTG: Dolutegravir; FDA: Food and Drug Administration; FTC: Emtricitabin.; HIV: humanes Immundefizienzvirus; HIV-SI: HIV Symptom Index; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36v2: Short Form 36 – Version 2 Health Survey; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TAF: Tenofoviralfenamid; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>																

### 2.3.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 11 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie<sup>a</sup> (therapienaive Erwachsene)

Studie	Studienebene	Endpunkte															
		Gesamtmortalität	AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C)	Symptomatik (HIV-SI)	Virologisches Ansprechen <sup>b</sup>	Virologisches Versagen <sup>b</sup>	CD4-Zellzahl <sup>b</sup>	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Schwere UEs (Grad 3–4) <sup>c</sup>	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) <sup>d</sup>	Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) <sup>d</sup>	Erkrankungen des Nervensystems (SOC) <sup>d</sup>	Harnwegsinfektion (PT) <sup>d</sup>	Psychiatrische Erkrankungen (SOC) <sup>d</sup>	Weitere spezifische UEs
1489	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
1490	N	N	N	H <sup>e</sup>	N	N	N	H <sup>e</sup>	N	N	N	N	N	N	N	N	N

a: Studie 1489: ABC/DTG/3TC; Studie 1490: DTG + FTC/TAF  
b: Das virologische Ansprechen und das virologische Versagen (Auswertung jeweils gemäß FDA-Snapshot-Algorithmus) sowie die CD4-Zellzahl werden als Surrogatendpunkte für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“ ergänzend dargestellt.  
c: Einteilung basiert auf der „Gilead Sciences Grading Scale for Severity of Adverse Events and Laboratory Abnormalities“  
d: kodiert nach MedDRA  
e: hoher Anteil an Patientinnen und Patienten (> 10 %), die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden  
3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; AIDS: Acquired immune Deficiency Syndrome; BIC: Bictegravir; CD4: Cluster of Differentiation 4; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; DTG: Dolutegravir; FDA: Food and Drug Administration; FTC: Emtricitabin; H: hoch; HIV: humanes Immundefizienzvirus; HIV-SI: HIV Symptom Index; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36v2: Short Form 36 – Version 2 Health Survey; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TAF: Tenofoviralafenamid; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Das Verzerrungspotenzial der berücksichtigten Endpunkte in beiden Studien wird mit Ausnahme der Symptomatik (erfasst über den HIV-SI) sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erfasst über den SF-36v2) in der Studie 1490 als niedrig eingestuft. Das hohe Verzerrungspotenzial für Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Studie 1490 ergibt sich jeweils aus der Verletzung des Intention-to-treat(ITT)-Prinzips durch einen relevanten Anteil an Patientinnen und Patienten (> 10 %), der nicht in der Auswertung berücksichtigt wurde. Dies entspricht der Einschätzung des pU.



### 2.3.2.3 Ergebnisse

Tabelle 12 und Tabelle 13 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von BIC/FTC/TAF mit der Vergleichstherapie (Studie 1489: ABC/DTG/3TC, Studie 1490: DTG + FTC/TAF) bei therapienaiven Patientinnen und Patienten mit HIV-1-Infektion zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Forest Plots zu selbst berechneten Metaanalysen befinden sich in Anhang A.1. Tabellen zu häufigen UEs sind in Anhang A.2 dargestellt. Da die Häufigkeit der in den Studien 1489 und 1490 aufgetretenen SUEs, schweren UEs (Grad 3–4) und Abbruch wegen UEs gering war und überwiegend auf Einzelereignissen beruhen, wird auf die Darstellung der Häufigkeiten verzichtet.

Das Peto Odds Ratio (POR) bietet in bestimmten Situationen (siehe Abschnitt 2.6.2.2) eine gute Approximation des relativen Risikos (RR). Daher wird in diesen Situationen das POR als Schätzer für das RR berechnet und zur Bewertung verwendet.

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie<sup>a</sup> (therapienaive Erwachsene)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	BIC/FTC/TAF		Vergleichstherapie		BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
<b>Mortalität</b>					
Gesamt mortalität					
1489	314	0 (0)	315	0 (0)	–
1490	320	1 (0,3)	325	2 (0,6)	POR: 0,52 [0,05; 5,02]; 0,683 <sup>c</sup>
<b>Morbidität</b>					
AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C)					
1489	314	2 (0,6)	315	0 (0)	5,02 [0,24; 104,06] <sup>d</sup> ; k. A.
1490	320	4 (1,3)	325	5 (1,5)	0,81 [0,22; 3,00] <sup>d</sup> ; k. A.
Gesamt					1,20 [0,39; 3,17]; 0,755
Ergänzend: Surrogatendpunkt virologisches Ansprechen (HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml) <sup>e</sup>					
1489	314	290 (92,4)	315	293 (93,0)	0,99 [0,95; 1,04]; 0,751
1490	320	286 (89,4)	325	302 (92,9)	0,96 [0,92; 1,01]; 0,114
Gesamt					0,98 [0,95; 1,01]; 0,166
Ergänzend: Surrogatendpunkt virologisches Versagen (HIV- 1 RNA ≥ 50 Kopien/ml) <sup>e</sup>					
1489	314	3 (1,0)	315	8 (2,5)	0,38 [0,10; 1,40] <sup>d</sup> ; 0,140 <sup>c</sup>
1490	320	14 (4,4)	325	4 (1,2)	3,55 [1,18; 10,68] <sup>d</sup> ; 0,016 <sup>c</sup>
Gesamt					Heterogenität: p = 0,010, I <sup>2</sup> : 84,8 %
<b>Nebenwirkungen</b>					
UEs (ergänzend dargestellt)					
1489	314	265 (84,4)	315	283 (89,8)	–
1490	320	264 (82,5)	325	272 (83,7)	–
SUEs					
1489	314	19 (6,1)	315	25 (7,9)	0,76 [0,43; 1,36]; 0,530 <sup>c</sup>
1490	320	39 (12,2)	325	23 (7,1)	1,72 [1,05; 2,82]; 0,028 <sup>c</sup>
Gesamt					Heterogenität: p = 0,035, I <sup>2</sup> : 77,5 %
schwere UEs (Grad 3–4) <sup>f</sup>					
1489	314	23 (7,3)	315	24 (7,6)	0,96 [0,55; 1,67]; 0,888
1490	320	33 (10,3)	325	25 (7,7)	1,34 [0,82; 2,20]; 0,247
Gesamt					1,15 [0,80; 1,67]; 0,444

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie<sup>a</sup> (therapienaive Erwachsene) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	BIC/FTC/TAF		Vergleichstherapie		BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
Abbruch wegen UEs					
1489	314	0 (0)	315	4 (1,3)	0,11 [0,01; 2,06]; 0,046 <sup>c, g</sup>
1490	320	5 (1,6)	325	1 (0,3)	5,08 [0,60; 43,23]; 0,109 <sup>c</sup>
Gesamt	Heterogenität: p = 0,036, I <sup>2</sup> : 77,2 %				
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
1489	314	110 (35,0)	315	150 (47,6)	0,736 [0,608; 0,890]; 0,002
1490	320	107 (33,4)	325	129 (39,7)	0,842 [0,687; 1,034]; 0,100
Gesamt	0,785 [0,683; 0,902]; < 0,001				
Übelkeit					
1489	314	32 (10,2)	315	72 (22,9)	0,45 [0,30; 0,66]; < 0,001 <sup>c</sup>
1490	320	25 (7,8)	325	29 (8,9)	0,88 [0,52; 1,46]; 0,683 <sup>c</sup>
Gesamt	Heterogenität: p=0,039, I <sup>2</sup> =76,5 %				
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
1489	314	61 (19,4)	315	64 (20,3)	0,96 [0,70; 1,31]; 0,780
1490	320	64 (20,0)	325	58 (17,8)	1,12 [0,81; 1,54]; 0,485
Gesamt	1,03 [0,83; 1,29]; 0,769				
Erkrankungen des Nervensystems					
1489	314	61 (19,4)	315	76 (24,1)	0,81 [0,60; 1,09]; 0,155
1490	320	64 (20,0)	325	65 (20,0)	1,00 [0,73; 1,36]; > 0,999
Gesamt	0,89 [0,72; 1,11]; 0,309				
Harnwegsinfektion					
1489	314	3 (1,0)	315	1 (0,3)	3,01 [0,31; 28,78] <sup>d</sup> ; k. A.
1490	320	9 (2,8)	325	6 (1,8)	1,52 [0,55; 4,23] <sup>d</sup> ; k. A.
Gesamt	1,74 [0,69; 4,37]; 0,241				
psychiatrische Erkrankungen					
1489	314	69 (22,0)	315	66 (21,0)	1,05 [0,78; 1,41]; 0,755
1490	320	44 (13,8)	325	49 (15,1)	0,91 [0,63; 1,33]; 0,632
Gesamt	0,99 [0,78; 1,25]; 0,938				

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie<sup>a</sup> (therapienaive Erwachsene) (Fortsetzung)

a: Studie 1489: ABC/DTG/3TC; Studie 1490: DTG + FTC/TAF  
b: sofern nicht anders angegeben: KI und p-Wert (asymptotisch) bzw. eigene Berechnung von Gesamteffekt (Metaanalyse mit festem Effekt)  
c: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [7])  
d: Effekt, KI: eigene Berechnung; asymptotische Schätzung  
e: Auswertung gemäß FDA-Snapshot-Algorithmus  
f: Einteilung basiert auf der „Gilead Sciences Grading Scale for Severity of Adverse Events and Laboratory Abnormalities“  
g: Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und Konfidenzintervall (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden  
3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; AIDS: Acquired immune Deficiency Syndrome; BIC: Bictegravir; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; DTG: Dolutegravir; FDA: Food and Drug Administration; FTC: Emtricitabin; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; POR: Peto Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TAF: Tenofoviralfenamid; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie<sup>a</sup> (therapienaive Erwachsene)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	BIC/FTC/TAF			Vergleichstherapie			BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>b</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 48 MW (SD)	N <sup>b</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 48 MW (SD)	
<b>Morbidity</b>							
Ergänzend: Surrogatendpunkt CD4-Zellzahl/ $\mu\text{l}^{\text{d}}$							
1489	314	453 (220,8)	229 (185,0)	315	476 (231,4)	225 (187,2)	3 [-26; 32]; 0,85
1490	320	457 (255,3)	172 (167,9)	325	454 (231,5)	191 (167,5)	-21 [-47; 5]; 0,11
Gesamt							-10,31 [-29,66; 9,05]; 0,297
<b>HIV-SI<sup>e</sup></b>							
Fatigue oder Energieverlust							
1489	290	1 (1,3)	0 (1,4)	295	1 (1,3)	0 (1,4)	0,00 [-0,23; 0,23]; k. A.
1490	269	1 (1,3)	0 (1,4)	290	1 (1,4)	0 (1,5)	0,00 [-0,24; 0,24]; k. A.
Gesamt							0,00 [-0,17; 0,17]; > 0,999
Fieber, Schüttelfrost oder Schweißausbrüche							
1489	290	1 (1,2)	0 (1,2)	296	1 (1,1)	0 (1,1)	0,00 [-0,19; 0,19]; k. A.
1490	268	1 (1,0)	0 (1,1)	288	1 (1,0)	0 (1,1)	0,00 [-0,18; 0,18]; k. A.
Gesamt							0,00 [-0,13; 0,13]; > 0,999
Schwindelgefühl oder Benommenheit							
1489	289	1 (1,0)	0 (1,1)	293	1 (1,0)	0 (1,0)	0,00 [-0,17; 0,17]; k. A.
1490	268	1 (1,0)	0 (1,0)	286	1 (1,0)	0 (1,1)	0,00 [-0,18; 0,18]; k. A.
Gesamt							0,00 [-0,12; 0,12]; > 0,999
Schmerzen, Taubheit oder Kribbeln in den Händen oder Füßen							
1489	290	1 (1,1)	0 (1,1)	293	0 (1,0)	0 (1,1)	0,00 [-0,18; 0,18]; k. A.
1490	268	1 (1,0)	0 (1,0)	288	1 (1,1)	0 (1,1)	0,00 [-0,17; 0,17]; k. A.
Gesamt							0,00 [-0,12; 0,12]; > 0,999

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie<sup>a</sup> (therapienaive Erwachsene) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	BIC/FTC/TAF			Vergleichstherapie			BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>b</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 48 MW (SD)	N <sup>b</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 48 MW (SD)	
Gedächtnisprobleme							
1489	290	1 (1,1)	0 (1,2)	294	1 (1,0)	0 (1,1)	0,00 [-0,19; 0,19]; k. A.
1490	267	1 (1,1)	0 (1,0)	288	1 (1,1)	0 (1,1)	0,00 [-0,17; 0,17]; k. A.
Gesamt							0,00 [-0,13; 0,13]; > 0,999
Übelkeit oder Erbrechen							
1489	289	0 (0,7)	0 (0,8)	294	0 (0,8)	0 (0,9)	0,00 [-0,14; 0,14]; k. A.
1490	266	0 (0,7)	0 (0,8)	288	0 (0,7)	0 (0,8)	0,00 [-0,13; 0,13]; k. A.
Gesamt							0,00 [-0,10; 0,10]; > 0,999
Diarrhö oder loser Stuhlgang							
1489	289	1 (1,1)	0 (1,1)	295	1 (1,0)	0 (1,1)	0,00 [-0,18; 0,18]; k. A.
1490	266	1 (1,1)	0 (1,2)	290	1 (1,1)	0 (1,2)	0,00 [-0,20; 0,20]; k. A.
Gesamt							0,00 [-0,13; 0,13]; > 0,999
Gefühl der Traurigkeit, Niedergeschlagenheit oder Depression							
1489	289	1 (1,4)	0 (1,3)	294	1 (1,3)	0 (1,3)	0,00 [-0,21; 0,21]; k. A.
1490	266	1 (1,3)	0 (1,2)	290	1 (1,3)	0 (1,3)	0,00 [-0,21; 0,21]; k. A.
Gesamt							0,00 [-0,15; 0,15]; > 0,999
Gefühl der Nervosität oder Angst							
1489	287	1 (1,3)	0 (1,3)	296	1 (1,2)	0 (1,3)	0,00 [-0,21; 0,21]; k. A.
1490	266	1 (1,3)	0 (1,2)	289	1 (1,3)	0 (1,2)	0,00 [-0,20; 0,20]; k. A.
Gesamt							0,00 [-0,15; 0,15]; > 0,999

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie<sup>a</sup> (therapienaive Erwachsene) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	BIC/FTC/TAF			Vergleichstherapie			BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>b</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 48 MW (SD)	N <sup>b</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 48 MW (SD)	
Schwierigkeiten beim Einschlafen oder Durchschlafen							
1489	289	1 (1,4)	0 (1,3)	296	1 (1,4)	0 (1,5)	0,00 [-0,23; 0,23]; k. A.
1490	267	1 (1,4)	0 (1,3)	288	1 (1,4)	0 (1,4)	0,00 [-0,22; 0,22]; k. A.
Gesamt							0,00 [-0,16; 0,16]; > 0,999
Hautprobleme, z. B. Hautausschlag, Trockenheit oder Juckreiz							
1489	290	1 (1,2)	0 (1,3)	295	1 (1,3)	0 (1,4)	0,00 [-0,22; 0,22]; k. A.
1490	268	1 (1,3)	0 (1,4)	288	1 (1,3)	0 (1,3)	0,00 [-0,23; 0,23]; k. A.
Gesamt							0,00 [-0,16; 0,16]; > 0,999
Husten oder Atemprobleme							
1489	288	0 (0,9)	0 (1,1)	293	0 (0,9)	0 (1,0)	0,00 [-0,17; 0,17]; k. A.
1490	265	1 (1,0)	0 (1,0)	289	1 (1,0)	0 (1,1)	0,00 [-0,17; 0,17]; k. A.
Gesamt							0,00 [-0,12; 0,12]; > 0,999
Kopfschmerzen							
1489	289	1 (1,1)	0 (1,2)	293	1 (1,0)	0 (1,2)	0,00 [-0,19; 0,19]; k. A.
1490	265	1 (1,1)	0 (1,1)	290	1 (1,1)	0 (1,1)	0,00 [-0,18; 0,18]; k. A.
Gesamt							0,00 [-0,13; 0,13]; > 0,999
Appetitlosigkeit oder verändertes Geschmacksempfinden							
1489	287	1 (1,1)	0 (1,1)	293	0 (1,0)	0 (1,0)	0,00 [-0,17; 0,17]; k. A.
1490	265	0 (1,0)	0 (0,9)	289	1 (1,1)	0 (1,1)	0,00 [-0,17; 0,17]; k. A.
Gesamt							0,00 [-0,12; 0,12]; > 0,999

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie<sup>a</sup> (therapienaive Erwachsene) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	BIC/FTC/TAF			Vergleichstherapie			BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>b</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 48 MW (SD)	N <sup>b</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 48 MW (SD)	
Blähungen, Schmerzen oder Luft im Bauch							
1489	288	1 (1,1)	0 (1,3)	292	1 (1,0)	0 (1,2)	0,00 [-0,20; 0,20]; k. A.
1490	265	1 (1,1)	0 (1,1)	290	1 (1,1)	0 (1,1)	0,00 [-0,18; 0,18]; k. A.
Gesamt							0,00 [-0,14; 0,14]; > 0,999
Muskel- oder Gelenkschmerzen							
1489	287	1 (1,2)	0 (1,3)	293	1 (1,1)	0 (1,1)	0,00 [-0,20; 0,20]; k. A.
1490	266	1 (1,2)	0 (1,1)	290	1 (1,2)	0 (1,2)	0,00 [-0,19; 0,19]; k. A.
Gesamt							0,00 [-0,14; 0,14]; > 0,999
Probleme beim Sex, z. B. Verlust des Interesses oder fehlende Befriedigung							
1489	288	1 (1,2)	0 (1,3)	293	1 (1,2)	0 (1,2)	0,00 [-0,20; 0,20]; k. A.
1490	262	1 (1,3)	0 (1,2)	286	1 (1,2)	0 (1,2)	0,00 [-0,20; 0,20]; k. A.
Gesamt							0,00 [-0,14; 0,14]; > 0,999
verändertes Aussehen des Körpers, z. B. Fetteinlagerungen oder Gewichtszunahme							
1489	289	1 (1,1)	0 (1,3)	292	0 (1,0)	0 (1,2)	0,00 [-0,20; 0,20]; k. A.
1490	265	0 (1,0)	0 (1,2)	289	0 (1,0)	0 (1,4)	0,00 [-0,22; 0,22]; k. A.
Gesamt							0,00 [-0,15; 0,15]; > 0,999
Probleme mit Gewichtsverlust oder Wasting-Syndrom							
1489	289	1 (1,2)	0 (1,3)	293	0 (0,9)	0 (1,1)	0,00 [-0,20; 0,20]; k. A.
1490	265	0 (0,9)	0 (1,0)	289	1 (1,1)	0 (1,1)	0,00 [-0,17; 0,17]; k. A.
Gesamt							0,00 [-0,13; 0,13]; > 0,999

(Fortsetzung)



Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie<sup>a</sup> (therapienaive Erwachsene) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	BIC/FTC/TAF			Vergleichstherapie			BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>b</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 48 MW (SD)	N <sup>b</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 48 MW (SD)	
Haarausfall oder verändertes Aussehen der Haare							
1489	288	0 (0,9)	0 (0,9)	293	0 (0,9)	0 (1,0)	0,00 [-0,15; 0,15]; k. A.
1490	267	0 (0,9)	0 (1,0)	290	0 (0,8)	0 (0,9)	0,00 [-0,16; 0,16]; k. A.
Gesamt							0,00 [-0,11; 0,11]; > 0,999
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>							
<b>SF-36v2<sup>f</sup></b>							
PCS							
1489	286	55,5 (6,80)	-0,1 (6,60)	287	54,9 (7,24)	0,2 (5,78)	-0,30 [-1,32; 0,72]; 0,563 <sup>g</sup>
1490	262	53,9 (7,37)	1,1 (6,44)	282	54,6 (8,30)	0,6 (6,35)	0,50 [-0,58; 1,58]; 0,362 <sup>g</sup>
Gesamt							0,08 [-0,66; 0,82]; 0,838
MCS							
1489	287	45,5 (13,04)	3,5 (11,12)	287	46,7 (11,75)	2,0 (10,80)	1,50 [-0,29; 3,29]; 0,101 <sup>g</sup>
1490	262	47,6 (11,50)	2,4 (10,11)	281	46,4 (11,77)	3,7 (10,41)	-1,30 [-3,03; 0,43]; 0,140 <sup>g</sup>
Gesamt							Heterogenität: p = 0,027, I <sup>2</sup> : 79,4 %
allgemeine Gesundheitswahrnehmung							
1489	290	69,5 (19,36)	3,5 (17,04)	290	67,1 (20,90)	3,1 (17,08)	0,40 [-2,38; 3,18]; 0,778 <sup>g</sup>
1490	263	67,9 (20,25)	5,7 (17,73)	284	67,7 (21,57)	6,7 (18,10)	-1,00 [-4,00; 2,00]; 0,514 <sup>g</sup>
körperliche Funktionsfähigkeit							
1489	289	90,5 (18,09)	0,0 (20,73)	290	90,2 (19,53)	1,4 (16,86)	-1,40 [-4,48; 1,68]; 0,373 <sup>g</sup>
1490	263	87,2 (21,92)	2,8 (20,17)	284	88,5 (20,90)	1,9 (17,24)	0,90 [-2,26; 4,06]; 0,576 <sup>g</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie<sup>a</sup> (therapienaive Erwachsene) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	BIC/FTC/TAF			Vergleichstherapie			BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>b</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 48 MW (SD)	N <sup>b</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 48 MW (SD)	
körperliche Rollenfunktion							
1489	289	85,4 (23,98)	2,6 (22,25)	290	85,9 (22,30)	2,2 (22,59)	0,40 [-3,25; 4,05]; 0,830 <sup>g</sup>
1490	263	82,8 (23,59)	5,3 (20,05)	283	84,0 (24,35)	3,7 (19,30)	1,60 [-1,71; 4,91]; 0,343 <sup>g</sup>
körperliche Schmerzen							
1489	290	81,9 (22,19)	1,3 (21,35)	287	81,4 (22,41)	0,3 (20,90)	1,00 [-2,45; 4,45]; 0,570 <sup>g</sup>
1490	260	80,9 (23,37)	1,3 (22,39)	283	81,2 (25,88)	1,5 (22,00)	-0,20 [-3,94; 3,54]; 0,917 <sup>g</sup>
emotionale Rollenfunktion							
1489	288	79,8 (27,58)	5,6 (25,89)	290	81,5 (24,28)	3,9 (25,33)	1,70 [-2,48; 5,88]; 0,425 <sup>g</sup>
1490	263	81,0 (25,15)	5,2 (24,03)	282	80,7 (26,34)	5,8 (22,26)	-0,60 [-4,50; 3,30]; 0,763 <sup>g</sup>
psychisches Wohlbefinden							
1489	288	67,1 (23,22)	5,8 (19,57)	287	69,4 (21,23)	3,5 (19,45)	2,30 [-0,89; 5,49]; 0,158 <sup>g</sup>
1490	262	70,3 (21,42)	3,8 (19,38)	282	67,8 (21,02)	6,7 (20,09)	-2,90 [-6,22; 0,42]; 0,087 <sup>g</sup>
soziale Funktionsfähigkeit							
1489	290	75,3 (28,03)	7,1 (27,35)	290	76,1 (25,35)	4,3 (26,22)	2,80 [-1,56; 7,16]; 0,208 <sup>g</sup>
1490	263	77,4 (23,47)	6,0 (24,15)	284	76,7 (27,67)	5,9 (26,11)	0,10 [-4,11; 4,31]; 0,963 <sup>g</sup>
Vitalität							
1489	288	61,1 (22,34)	4,2 (21,38)	287	61,6 (22,39)	1,9 (19,66)	2,30 [-1,06; 5,66]; 0,179 <sup>g</sup>
1490	262	63,6 (21,51)	3,5 (19,40)	283	61,8 (22,81)	6,3 (21,50)	-2,80 [-6,23; 0,63]; 0,110 <sup>g</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie<sup>a</sup> (therapienaive Erwachsene) (Fortsetzung)

<p>a: Studie 1489: ABC/DTG/3TC; Studie 1490: DTG + FTC/TAF  b: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.  c: sofern nicht anders angegeben: eigene Berechnung von MD und KI (asymptotisch) bzw. von Gesamteffekt (Metaanalyse mit festem Effekt)  d: für Änderung Studienende und MD: ANOVA mit LOCF-Ersetzung, adjustiert für HIV-1 RNA zu Baseline und Region  e: höhere Werte bedeuten eine verstärkte Symptomatik  f: höhere Werte bedeuten eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität  g: MD und KI (asymptotisch), p-Wert basiert auf t-Test  ANOVA: Varianzanalyse; 3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; BIC: Bictegravir; CD4: Cluster of Differentiation 4; DTG: Dolutegravir; FTC: Emtricitabin; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; HIV-SI: HIV Symptom Index; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation carried forward; MCS: mentaler Summenscore; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PCS: körperlicher Summenscore; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure; SD: Standardabweichung; SF-36v2: Short Form 36 – Version 2 Health Survey; TAF: Tenofoviralfenamid; vs.: versus</p>
---

Auf Basis der verfügbaren Daten können bei metaanalytischer Zusammenfassung der Studien 1489 und 1490 maximal Belege, zum Beispiel für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden (siehe Abschnitt 2.3.2.2). Die bei einzelnen Endpunkten beobachtete Heterogenität zwischen den beiden Studien wird sowohl endpunktspezifisch als auch zusammenfassend am Ende der Ergebnisbeschreibung adressiert.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der die Ergebnisse der Studien 1489 und 1490 nicht metaanalytisch zusammenfasst.

## **Mortalität**

### ***Gesamtmortalität***

Bis Woche 48 trat in der Studie 1489 kein Todesfall auf. In der Studie 1490 verstarben bis zu Woche 48 1 Patientin bzw. 1 Patient im BIC/FTC/TAF-Arm und 2 Patientinnen und Patienten im DTG + FTC/TAF-Arm. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von BIC/FTC/TAF gegenüber ABC/DTG/3TC bzw. DTG + FTC/TAF, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## **Morbidity**

### ***AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C), ergänzende Betrachtung der Surrogatendpunkte virologisches Ansprechen, virologisches Versagen und CD4-Zellzahl***

Weder für den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse der CDC-Klasse C noch für die beiden ergänzend dargestellten Endpunkte virologisches Ansprechen und CD4-Zellzahl zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den ergänzend dargestellten Endpunkt virologisches Versagen liegt Heterogenität zwischen beiden Studien ( $p < 0,05$ ) ohne gleichgerichtete Effekte vor. Eine aggregierte Gesamteffektschätzung der Studien ist aufgrund der Heterogenität für diesen Endpunkt nicht sinnvoll. In der Studie 1489 zeigt sich für den Endpunkt virologisches Versagen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen BIC/FTC/TAF und ABC/DTG/3TC. In der Studie 1490 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von BIC/FTC/TAF im Vergleich zu DTG + FTC/TAF.

Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von BIC/FTC/TAF im Vergleich zu ABC/DTG/3TC bzw. DTG + FTC/TAF, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU für die ergänzend dargestellten Endpunkte virologisches Ansprechen und CD4-Zellzahl. Den ergänzend dargestellten Endpunkt virologisches Versagen bezieht der pU in seine Betrachtungen zum Zusatznutzen nicht ein. Den Endpunkt AIDS-definierende-Ereignisse (CDC-Klasse) stellt der pU nur ergänzend dar (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3).

#### ***Patientenberichtete Symptomatik: HIV-SI***

Für den Endpunkt HIV-SI wird für die 20 Einzelitems jeweils die mittlere Veränderung des Symptom Bother Scores zu Woche 48 gegenüber Studienbeginn betrachtet. Auswertungen zum Gesamtindex (Symptom Bother Score) legt der pU nicht vor. Für die Einzelitems zeigt sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Damit ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von BIC/FTC/TAF im Vergleich zu ABC/DTG/3TC bzw. DTG + FTC/TAF, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der die Einzelitems des HIV-SI als separate Endpunkte betrachtet und basierend auf Responderanalysen für die Einzelitems Fatigue oder Energieverlust (Verschlechterung), Schwindelgefühl oder Benommenheit (Verbesserung) und Schwierigkeiten beim Einschlafen oder Durchschlafen (Verschlechterung) jeweils einen Hinweis auf einen Zusatznutzen, sowie für Kopfschmerzen (Verbesserung / Verschlechterung) einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ableitet. Für das Einzelitem verändertes Aussehen des Körpers, z. B. Fetteinlagerungen oder Gewichtszunahme (Verbesserung) leitet der pU für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit CD4-Zellzahl  $\geq 200$  Zellen/ $\mu$ l einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen ab.

#### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

##### ***SF-36v2 – körperlicher Summenscore (PCS)***

Für den PCS des SF-36v2 zeigt sich in der Metaanalyse für die mittlere Veränderung zu Woche 48 gegenüber Studienbeginn kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den

Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für den PCS des SF-36v2 kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von BIC/FTC/TAF im Vergleich zu ABC/DTG/3TC bzw. DTG + FTC/TAF, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Der pU kommt, basierend auf Responderanalysen, zu der gleichen Einschätzung.

#### ***SF-36v2 – mentaler Summenscore (MCS)***

Für den MCS des SF-36v2 wird die mittlere Veränderung zu Woche 48 gegenüber Studienbeginn betrachtet. Für diesen Endpunkt liegt Heterogenität zwischen beiden Studien ( $p < 0,05$ ) ohne gleichgerichtete Effekte vor. Eine aggregierte Gesamteffektschätzung der Studien ist aufgrund der Heterogenität für diesen Endpunkt nicht sinnvoll.

In den Studien 1489 und 1490 zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Damit ergibt sich für den MCS des SF-36v2 kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von BIC/FTC/TAF im Vergleich zu ABC/DTG/3TC bzw. DTG + FTC/TAF, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Der pU kommt, basierend auf Responderanalysen, zu der gleichen Einschätzung.

#### **Nebenwirkungen**

##### ***SUEs***

Für den Endpunkt SUEs liegt Heterogenität zwischen den Studien 1489 und 1490 ( $p < 0,05$ ) ohne gleichgerichtete Effekte vor. Eine aggregierte Gesamteffektschätzung der Studien ist aufgrund der Heterogenität für diesen Endpunkt nicht sinnvoll.

In der Studie 1489 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Studie 1490 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von BIC/FTC/TAF. Da die Effekte nicht gleichgerichtet sind, ergibt sich in der Gesamtschau beider Studien für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von BIC/FTC/TAF im Vergleich zu ABC/DTG/3TC bzw. DTG + FTC/TAF, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

##### ***Schwere UEs (Grad 3–4)***

Für den Endpunkt schwere UEs (Grad 3–4) zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Damit ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von BIC/FTC/TAF im Vergleich zu ABC/DTG/3TC bzw. DTG + FTC/TAF, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

### ***Abbruch wegen UEs***

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegt Heterogenität zwischen den Studien 1489 und 1490 ( $p < 0,05$ ) ohne gleichgerichtete Effekte vor. Eine aggregierte Gesamteffektschätzung der Studien ist aufgrund der Heterogenität für diesen Endpunkt nicht sinnvoll.

In der Studie 1489 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von BIC/FTC/TAF. In der Studie 1490 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Da die Effekte nicht gleichgerichtet sind, ergibt sich in der Gesamtschau beider Studien für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von BIC/FTC/TAF im Vergleich zu ABC/DTG/3TC bzw. DTG + FTC/TAF, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

Dies widerspricht der Einschätzung des pU, der für diesen Endpunkt einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

### ***Spezifische UEs***

#### *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, darin enthalten: Übelkeit*

Für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von BIC/FTC/TAF. Allerdings ist der Effekt nicht mehr als geringfügig. Der Effekt geht maßgeblich zurück auf den in der System Organ Class (SOC) Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts enthaltenen Preferred Term (PT) Übelkeit. Für den PT Übelkeit zeigt sich Heterogenität zwischen den Studien 1489 und 1490 ( $p < 0,05$ ) ohne gleichgerichtete Effekte. Eine aggregierte Gesamteffektschätzung der Studien ist aufgrund der Heterogenität für den PT Übelkeit nicht sinnvoll.

Für den PT Übelkeit zeigt sich in der Studie 1489 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von BIC/FTC/TAF. In der Studie 1490 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts mit dem PT Übelkeit kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von BIC/FTC/TAF im Vergleich zu ABC/DTG/3TC bzw. DTG + FTC/TAF, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

#### *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes*

Für den Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Damit ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren

Schaden von BIC/FTC/TAF im Vergleich zu ABC/DTG/3TC bzw. DTG + FTC/TAF, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

Dies weicht insofern von der Einschätzung des pU ab, als dass dieser zwar für die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes ebenfalls keinen Zusatznutzen ableitet. Allerdings leitet der pU für den PT Hautausschlag einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von BIC/FTC/TAF ab.

#### *Erkrankungen des Nervensystems*

Für den Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Damit ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von BIC/FTC/TAF im Vergleich zu ABC/DTG/3TC bzw. DTG + FTC/TAF, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

#### *Harnwegsinfektion*

Für den Endpunkt Harnwegsinfektion zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Damit ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von BIC/FTC/TAF im Vergleich zu ABC/DTG/3TC bzw. DTG + FTC/TAF, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der diesen Endpunkt bei therapienaiven Patientinnen und Patienten nicht betrachtet.

#### *Psychiatrische Erkrankungen*

Für den Endpunkt psychiatrische Erkrankungen zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Damit ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von BIC/FTC/TAF im Vergleich zu ABC/DTG/3TC bzw. DTG + FTC/TAF, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

Dies weicht insofern von der Einschätzung des pU ab, als dass dieser zwar für die SOC psychiatrische Erkrankungen ebenfalls keinen Zusatznutzen ableitet. Allerdings leitet der pU für den PT Angst einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von BIC/FTC/TAF ab.

#### ***Gesamtschau der Endpunkte mit heterogenen Ergebnissen zwischen den Einzelstudien***

In den Studien 1489 und 1490 liegen für die Endpunkte SUEs, Abbruch wegen UEs und Übelkeit (enthalten in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts) sowie für den ergänzend dargestellten Endpunkt virologisches Versagen heterogene Ergebnisse zwischen den Studien vor. Den Vorteilen von BIC/FTC/TAF in der Studie 1489 in den Endpunkten Abbruch

wegen UEs und Übelkeit steht ein Nachteil für BIC/FTC/TAF in der Studie 1490 im Endpunkt SUEs sowie im ergänzend dargestellten Endpunkt virologisches Versagen gegenüber.

Eine potenzielle Ursache für die vorliegende Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Studien können die unterschiedlichen Sockeltherapien (Studie 1489: ABC/3TC; Studie 1490: FTC/TAF) darstellen. Allerdings zeigen sich in der Gesamtschau beider Studien keine eindeutigen Vor- oder Nachteile für BIC/FTC/TAF gegenüber ABC/DTG/3TC bzw. DTG + FTC/TAF, sodass keine nach Sockeltherapien getrennte Aussage erfolgt.

#### **2.3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren**

Für die vorliegende Bewertung sind die folgenden Subgruppenmerkmale relevant:

- Alter (< 50 Jahre / ≥ 50 Jahre)
- Geschlecht (Männer / Frauen)
- Ethnie (kaukasisch / nicht kaukasisch)
- HIV-1-RNA-Viruslast zu Baseline ( $\leq 100\,000$  Kopien/ml /  $> 100\,000$  Kopien/ml)

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal ( $p$ -Wert  $< 0,05$ ) vorliegt. Bei Heterogenität innerhalb einer Subgruppe ist eine aggregierte Gesamteffektschätzung dieser Subgruppe und somit auch der Interaktionstest zwischen den Subgruppen nicht sinnvoll interpretierbar. In solchen Fällen werden die Ergebnisse nur dann dargestellt, wenn sich die qualitative Zusammenfassung der beiden Studien zwischen den Subgruppen unterscheidet. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in 1 Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Tabelle 14 fasst die Subgruppenergebnisse zum Vergleich von BIC/FTC/TAF gegenüber der Vergleichstherapie zusammen.



Tabelle 14: Subgruppen (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie<sup>a</sup> (therapienaive Erwachsene)

Endpunkt Merkmal Studie Subgruppe	BIC/FTC/TAF		Vergleichstherapie		BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert
<b>Übelkeit</b>						
Alter						
1489						
< 50	274	30	274	68	0,44 [0,30; 0,66]	k. A.
≥ 50	40	2	41	4	0,51 [0,10; 2,64]	k. A.
1490						
< 50	264	18	266	27	0,67 [0,38; 1,19]	0,172
≥ 50	56	7	59	2	3,69 [0,80; 17,0]	0,094
Gesamt <sup>b</sup>					Interaktion:	
< 50					0,51 [0,37; 0,70]	< 0,001
≥ 50					1,56 [0,57; 4,24]	0,382
a: Studie 1489: ABC/DTG/3TC; Studie 1490: DTG + FTC/TAF						
b: eigene Berechnung; Metaanalyse mit festem Effekt						
k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; vs.: versus						

Für den PT Übelkeit liegt ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen und Patienten < 50 Jahren zeigt sich für den PT Übelkeit ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von BIC/FTC/TAF. Für Patientinnen und Patienten ≥ 50 Jahren zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Da in der vorliegenden Bewertung der PT Übelkeit gemeinsam mit der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts betrachtet wird, und auf SOC-Ebene keine Effektmodifikation vorliegt, wird die Effektmodifikation durch das Merkmal Alter im Folgenden nicht weiter betrachtet.

### 2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [8].

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

### **2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene**

Ausgehend von den in Abschnitt 2.3.2.3 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie<sup>a</sup> (therapienaive Erwachsene)

Endpunktkategorie Endpunkt	BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie Ereignisanteil (%) bzw. MD Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>b</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>c</sup>
<b>Mortalität</b>		
Gesamt mortalität	0–0,3 % vs. 0–0,6 % RR: –	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Morbidität</b>		
AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C)	0,6–1,3 % vs. 0–1,5 % RR: 1,20 [0,39; 3,17]; p = 0,755	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
ergänzend dargestellt:		
virologisches Ansprechen <sup>d</sup>	89,4–92,4 % vs. 92,9–93,0 % RR: 0,98 [0,95; 1,01]; p = 0,166	
virologisches Versagen <sup>d</sup>	1,0–4,4 % vs. 1,2–2,5 % RR: – <sup>e</sup>	
CD4-Zellzahl / $\mu$ l	MW: 172–229 vs. 191–225 MD: –10,31 [–29,66; 9,05]; p = 0,297	
HIV-Symptomatik (HIV-SI) Symptom Bother Score	k. A.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Fatigue oder Energieverlust	0 vs. 0 MD: 0,00 [–0,17; 0,17]; p > 0,999	
Fieber, Schüttelfrost oder Schweißausbrüche	0 vs. 0 MD: 0,00 [–0,13; 0,13]; p > 0,999	
Schwindelgefühl oder Benommenheit	0 vs. 0 MD: 0,00 [–0,12; 0,12]; p > 0,999	
Schmerzen, Taubheit oder Kribbeln in den Händen oder Füßen	0 vs. 0 MD: 0,00 [–0,12; 0,12]; p > 0,999	
Gedächtnisprobleme	0 vs. 0 MD: 0,00 [–0,13; 0,13]; p > 0,999	
Übelkeit oder Erbrechen	0 vs. 0 MD: 0,00 [–0,10; 0,10]; p > 0,999	
Diarrhö oder loser Stuhlgang	0 vs. 0 MD: 0,00 [–0,13; 0,13]; p > 0,999	
Gefühl der Traurigkeit, Niedergeschlagenheit oder Depression	0 vs. 0 MD: 0,00 [–0,15; 0,15]; p > 0,999	
Gefühl der Nervosität oder Angst	0 vs. 0 MD: 0,00 [–0,15; 0,15]; p > 0,999	

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie<sup>a</sup> (therapienaive Erwachsene) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie Ereignisanteil (%) bzw. MD Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>b</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>c</sup>
Schwierigkeiten beim Einschlafen oder Durchschlafen	0 vs. 0 MD: 0,00 [-0,16; 0,16]; p > 0,999	
Hautprobleme, z. B. Hautausschlag, Trockenheit oder Juckreiz	0 vs. 0 MD: 0,00 [-0,16; 0,16]; p > 0,999	
Husten oder Atemprobleme	0 vs. 0 MD: 0,00 [-0,12; 0,12]; p > 0,999	
Kopfschmerzen	0 vs. 0 MD: 0,00 [-0,13; 0,13]; p > 0,999	
Appetitlosigkeit oder verändertes Geschmacksempfinden	0 vs. 0 MD: 0,00 [-0,12; 0,12]; p > 0,999	
Blähungen, Schmerzen oder Luft im Bauch	0 vs. 0 MD: 0,00 [-0,14; 0,14]; p > 0,999	
Muskel- oder Gelenkschmerzen	0 vs. 0 MD: 0,00 [-0,14; 0,14]; p > 0,999	
Probleme beim Sex, z. B. Verlust des Interesses oder fehlende Befriedigung	0 vs. 0 MD: 0,00 [-0,14; 0,14]; p > 0,999	
verändertes Aussehen des Körpers, z. B. Fetteinlagerungen oder Gewichtszunahme	0 vs. 0 MD: 0,00 [-0,15; 0,15]; p > 0,999	
Probleme mit Gewichtsverlust oder Wasting-Syndrom	0 vs. 0 MD: 0,00 [-0,13; 0,13]; p > 0,999	
Haarausfall oder verändertes Aussehen der Haare	0 vs. 0 MD: 0,00 [-0,11; 0,11]; p > 0,999	
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
SF-36v2		
PCS	-0,1 bis 1,1 vs. 0,2 bis 0,6 MD: 0,08 [-0,66; 0,82]; p = 0,838	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
MCS	2,4–3,5 vs. 2,0–3,7 MD: - <sup>e</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie<sup>a</sup> (therapienaive Erwachsene) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie Ereignisanteil (%) bzw. MD Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>b</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>c</sup>
<b>Nebenwirkungen</b>		
SUEs	6,1–12,2 % vs. 7,1–7,9 % RR: – <sup>e</sup>	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs (Grad 3–4 <sup>f</sup> )	7,3–10,3 % vs. 7,6–7,7 % RR: 1,15 [0,80; 1,67]; p = 0,444	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	0–1,6 % vs. 0,3–1,3 % RR: – <sup>e</sup>	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	33,4–35,0 % vs. 39,7–47,6 % RR: 0,78 [0,683; 0,902]; p < 0,001	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen
Übelkeit	7,80–10,2 % vs. 8,9–22,9 % RR: – <sup>e</sup>	0,90 ≤ KI <sub>o</sub> < 1,00 höherer / geringerer Schaden nicht belegt <sup>g</sup>
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	19,4–20,0 % vs. 17,8–20,3 % RR: 1,03 [0,83; 1,29]; p = 0,769	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Erkrankungen des Nervensystems	19,4–20,0 % vs. 20,0–24,1 % RR: 0,89 [0,72; 1,11]; p = 0,309	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Harnwegsinfektion	1,0–2,8 % vs. 0,3–1,8 % RR: 1,74 [0,69; 4,37]; p = 0,241	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
psychiatrische Erkrankungen	13,8–22,0 % vs. 15,1–21,0 % RR: 0,99 [0,78; 1,25]; p = 0,938	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
<p>a: Studie 1489: ABC/DTG/3TC; Studie 1490: DTG + FTC/TAF  b: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt  c: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI<sub>o</sub>)  d: Auswertung gemäß FDA-Snapshot-Algorithmus  e: aufgrund heterogener Datenlage keine Angabe eines gemeinsamen Effektschätzers möglich. Da die Effekte nicht gleichgerichtet sind, wird kein Zusatznutzen abgeleitet.  f: Einteilung basiert auf der „Gilead Sciences Grading Scale for Severity of Adverse Events and Laboratory Abnormalities“  g: Das Ausmaß des Effekts war bei dem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts nicht mehr als geringfügig. Für den PT Übelkeit zeigt sich Heterogenität zwischen den Studien 1489 und 1490 (p &lt; 0,05) ohne gleichgerichtete Effekte.</p> <p>3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; AIDS: Acquired immune Deficiency Syndrome; BIC: Bictegravir; CD4: Cluster of Differentiation 4; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; DTG: Dolutegravir; FTC: Emtricitabin; HIV: humanes Immundefizienzvirus; HIV-SI: HIV Symptom Index; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall, KI<sub>o</sub>: obere Grenze des Konfidenzintervalls; MCS: mentaler Summenscore; MD: Mittelwertdifferenz; PCS: körperlicher Summenscore; RR: relatives Risiko; SF-36v2: Short Form-36 Version 2 Health Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TAF: Tenofoviralafenamid; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

### 2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 16 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie<sup>a</sup> (therapienaive Erwachsene)

Positive Effekte	Negative Effekte
–	–
a: Studie 1489: ABC/DTG/3TC; Studie 1490: DTG + FTC/TAF 3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; BIC: Bictegravir; DTG: Dolutegravir; FTC: Emtricitabin; TAF: Tenofoviralfenamid; vs.: versus	

In der Gesamtschau ergeben sich weder positive noch negative Effekte für BIC/FTC/TAF im Vergleich zu ABC/DTG/3TC bzw. DTG + FTC/TAF.

Zusammenfassend ergibt sich für therapienaive HIV-1-infizierte<sup>2</sup> Erwachsene kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von BIC/FTC/TAF im Vergleich zu ABC/DTG/3TC bzw. DTG + FTC/TAF, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### 2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien

#### Studie 1489

Gallant J, Lazzarin A, Mills A, Orkin C, Podzamczar D, Tebas P et al. Bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1489): a double-blind, multicentre, phase 3, randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet* 2017; 390(10107): 2063-2072.

Gilead. A phase 3, randomized, double-blind study to evaluate the safety and efficacy of GS-9883/emtricitabine/tenofovir alafenamide versus abacavir/dolutegravir/lamivudine in HIV-1 infected, antiretroviral treatment-naive adults; study GS-US-380-1489; clinical study protocol [unveröffentlicht]. 2016.

Gilead. A phase 3, randomized, double-blind study to evaluate the safety and efficacy of GS-9883/emtricitabine/tenofovir alafenamide versus abacavir/dolutegravir/lamivudine in HIV-1 infected, antiretroviral treatment-naive adults: study GS-US-380-1489; interim week 48 clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.

Gilead. A phase 3, randomized, double-blind study to evaluate the safety and efficacy of GS-9883/emtricitabine/tenofovir alafenamide versus abacavir/dolutegravir/lamivudine in HIV-1 infected, antiretroviral treatment-naive adults: study GS-US-380-1489; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2017.

<sup>2</sup> Bei dem HI-Virus dürfen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir nachgewiesen worden sein.

Gilead. A phase 3, randomized, double-blind study to evaluate the safety and efficacy of GS-9883/emtricitabine/tenofovir alafenamide versus abacavir/dolutegravir/lamivudine in HIV-1 infected, antiretroviral treatment-naïve adults: study GS-US-380-1489; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.

Gilead Sciences. Safety and efficacy of bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide versus abacavir/dolutegravir/lamivudine in HIV-1 infected, antiretroviral treatment-naïve adults: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 05.12.2017 [Zugriff: 20.07.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02607930>.

Gilead Sciences. A phase 3, randomized, double-blind study to evaluate the safety and efficacy of GS-9883/emtricitabine/tenofovir alafenamide versus abacavir/dolutegravir/lamivudine in HIV-1 infected, antiretroviral treatment-naïve adults [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 20.07.2018]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2015-004024-54](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004024-54).

### **Studie 1490**

Gilead. A phase 3, randomized, double-blind study to evaluate the safety and efficacy of GS-9883/emtricitabine/tenofovir alafenamide versus dolutegravir + emtricitabine/tenofovir alafenamide in HIV-1 infected, antiretroviral treatment-naïve adults; study GS-US-380-1490; clinical study protocol [unveröffentlicht]. 2016.

Gilead. A phase 3, randomized, double-blind study to evaluate the safety and efficacy of GS-9883/emtricitabine/tenofovir alafenamide versus dolutegravir + emtricitabine/tenofovir alafenamide in HIV-1 infected, antiretroviral treatment-naïve adults: study GS-US-380-1490; interim week 48 clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.

Gilead. A phase 3, randomized, double-blind study to evaluate the safety and efficacy of GS-9883/emtricitabine/tenofovir alafenamide versus dolutegravir + emtricitabine/tenofovir alafenamide in HIV-1 infected, antiretroviral treatment-naïve adults: study GS-US-380-1490; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2017.

Gilead. A phase 3, randomized, double-blind study to evaluate the safety and efficacy of GS-9883/emtricitabine/tenofovir alafenamide versus dolutegravir + emtricitabine/tenofovir alafenamide in HIV-1 infected, antiretroviral treatment-naïve adults: study GS-US-380-1490; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.

Gilead Sciences. Safety and efficacy of bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide versus dolutegravir + emtricitabine/tenofovir alafenamide in HIV-1 infected, antiretroviral treatment-naïve adults: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 05.06.2018 [Zugriff: 20.07.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02607956>.

Gilead Sciences. A phase 3, randomized, double-blind study to evaluate the safety and efficacy of GS-9883/emtricitabine/tenofovir alafenamide versus dolutegravir + emtricitabine/tenofovir alafenamide in HIV-1 infected, antiretroviral treatment-naïve adults [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 20.07.2018]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2015-003988-10](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003988-10).

Gilead Sciences. Safety and efficacy of bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide versus dolutegravir + emtricitabine/tenofovir alafenamide in HIV-1 infected, antiretroviral treatment-naive adults: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 05.06.2018 [Zugriff: 20.07.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02607956>.

Sax PE, Pozniak A, Montes ML, Koenig E, DeJesus E, Stellbrink HJ et al. Coformulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1490): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. Lancet 2017; 390(10107): 2073-2082.

## **2.4 Fragestellung 2: vorbehandelte Erwachsene**

### **2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool**

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu BIC/FTC/TAF (Stand zum 07.05.2018)
- bibliografische Recherche zu BIC/FTC/TAF (letzte Suche am 07.05.2018)
- Suche in Studienregistern zu BIC/FTC/TAF (letzte Suche am 07.05.2018)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu BIC/FTC/TAF (letzte Suche am 12.07.2018)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

#### **2.4.1.1 Eingeschlossene Studien**

In die Nutzenbewertung werden die in der folgenden Tabelle 17 aufgelisteten Studien eingeschlossen.



Tabelle 17: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie<sup>a</sup> (vorbehandelte Erwachsene)

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
Studie GS-US-380-1844 (1844 <sup>c</sup> )	ja	ja	nein
Studie GS-US-380-1878 (1878 <sup>c</sup> )	ja	ja	nein
Studie GS-US-380-1961 (1961 <sup>c</sup> )	ja	ja	nein
a: Fortführung der bestehenden Therapie b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war c: Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt. BIC: Bictegravir; FTC: Emtricitabin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TAF: Tenofoviralafenamid; vs.: versus			

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von BIC/FTC/TAF bei vorbehandelten HIV-1-infizierten Erwachsenen besteht aus den Studien 1844, 1878 und 1961. Dies stimmt insofern mit dem Vorgehen des pU überein, als dass dieser ebenfalls die genannten Studien identifiziert. Allerdings zieht der pU die Studien 1844, 1878 und 1961 nicht zur Ableitung des Zusatznutzens bei vorbehandelten HIV-1-infizierten Erwachsenen heran (zur Begründung siehe Abschnitt 2.6.2.4.1).

In die Studien 1844, 1878 und 1961 wurden vorrangig vorbehandelte HIV-1-infizierte Erwachsene ohne Umstellungsindikation (beispielsweise aufgrund von virologischem Versagen oder Nebenwirkungen) eingeschlossen. Die Studien werden deshalb nur für Aussagen zu dieser Patientengruppe herangezogen (für eine ausführliche Begründung siehe Abschnitt 2.6.2.4.1). Für vorbehandelte Erwachsene mit einer Umstellungsindikation liegt keine Studie vor.

Abschnitt 2.4.4 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossenen Studien.

### 2.4.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 18 und Tabelle 19 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 18: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie (vorbehandelte Erwachsene)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
1844	RCT, doppel-blind, parallel	antiretroviral vorbehandelte HIV-1-infizierte Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit einer stabilen ART seit mindestens 3 Monaten <sup>b</sup> und einer HIV-1-RNA-Viruslast < 50 Kopien/ml vor <sup>c</sup> und zu Screening und einer eGFR <sub>CG</sub> ≥ 50 ml/min	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ BIC/FTC/TAF + Placebo (N = 284)<sup>d</sup></li> <li>▪ Fortführung der bestehenden Therapie: ABC/DTG/3TC + Placebo (N = 283)<sup>d</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Screening: 30 Tage vor Studienbeginn</li> <li>▪ Behandlung: ≥ 48 Wochen<sup>e</sup></li> <li>▪ Beobachtung: 30 Tage<sup>f</sup></li> </ul>	96 Studienzentren in Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Italien, Kanada, Spanien, USA (inklusive Puerto Rico), Vereinigtes Königreich  11/2015–laufend Datenschnitt für die primäre Auswertung (Woche 48): 09.05.2017)	primär: virologisches Versagen zu Woche 48 sekundär: Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
1878	RCT, offen, parallel	antiretroviral vorbehandelte HIV-1-infizierte Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit einer stabilen ART seit mindestens 6 Monaten <sup>g</sup> und einer HIV-1-RNA-Viruslast < 50 Kopien/ml vor <sup>c</sup> und zu Screening und einer eGFR <sub>CG</sub> ≥ 50 ml/min	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ BIC/FTC/TAF (N = 290)</li> <li>▪ Fortführung der bestehenden Therapie (N = 288)<sup>h</sup> davon erhielten <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ ATV/b + ABC/3TC (n = 23)</li> <li>▫ DRV/b + ABC/3TC (n = 21)</li> <li>▫ ATV/b + FTC/TDF (n = 110)</li> <li>▫ DRV/b+FTC/TDF (n = 133)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Screening: 30 Tage vor Studienbeginn</li> <li>▪ Behandlung: ≥ 48 Wochen<sup>i</sup></li> <li>▪ Beobachtung: 30 Tage</li> </ul>	121 Studienzentren in Australien, Belgien, Deutschland, Dominikanische Republik, Frankreich, Italien, Kanada, Spanien, USA, Vereinigtes Königreich  11/2015–laufend Datenschnitt für die primäre Auswertung (Woche 48): 15.05.2017)	primär: virologisches Versagen zu Woche 48 sekundär: Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
1961	RCT, offen, parallel	antiretroviral vorbehandelte HIV-1-infizierte erwachsene Frauen (≥ 18 Jahre) mit einer stabilen ART seit mindestens 12 Wochen <sup>j</sup> und einer HIV-1-RNA-Viruslast < 50 Kopien/ml vor <sup>k</sup> und zu Screening und einer eGFR <sub>CG</sub> ≥ 50 ml/min	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ BIC/FTC/TAF (N = 235)<sup>l</sup></li> <li>▪ Fortführung der bestehenden Therapie (N = 237)<sup>l</sup> davon erhielten <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ EVG/COBI/FTC/TAF (n = 125)</li> <li>▫ EVG/COBI/FTC/TDF (n = 98)</li> <li>▫ ATV/r + FTC/TDF (n = 13)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Screening: 30 Tage vor Studienbeginn</li> <li>▪ Behandlung: 48 Wochen<sup>m</sup></li> <li>▪ Beobachtung: 30 Tage</li> </ul>	58 Studienzentren in Dominikanische Republik, Russland, Thailand, Uganda, USA (inklusive Puerto Rico)  02/2016 – laufend Datenschnitt für die primäre Auswertung (Woche 48): 11.10.2017)	primär: virologisches Versagen zu Woche 48 sekundär: Symptomatik, UEs

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie (vorbehandelte Erwachsene) (Fortsetzung)

<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: gemäß Einschlusskriterien zum Zeitpunkt des Screenings Behandlung mit DTG + ABC/3TC oder ABC/DTG/3TC seit mindestens 3 Monaten</p> <p>c: für mindestens 3 Monate (Studie 1844) bzw. 6 Monate (Studie 1878) vor Screening</p> <p>d: 2 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 1 Patientin bzw. 1 Patient im Vergleichsarm erhielten keine Studienmedikation und wurden aus den Analysen ausgeschlossen.</p> <p>e: Nach Woche 48 erhielten die Patientinnen und Patienten weiterhin die verblindete Studienmedikation bis zur „end of blinded treatment“-Visite. Die Entblindung erfolgte vorzugsweise innerhalb von 30 Tagen, nachdem alle Patientinnen und Patienten Woche 48 erreicht hatten und die Analyse zu Woche 48 durchgeführt wurde. Anschließend bestand die Möglichkeit in Ländern ohne Verfügbarkeit von BIC/FTC/TAF an einer offenen Extensionsphase mit BIC/FTC/TAF für bis zu 96 Wochen teilzunehmen.</p> <p>f: beinhaltet auch eine Nachbeobachtung von 30 Tagen nach der „end of blinded treatment“-Visite für Patientinnen und Patienten ohne Teilnahme an der offenen Extensionsphase</p> <p>g: zu Screening Behandlung mit ATV/b + ABC/3TC, DRV/b + ABC/3TC, ATV/b + FTC/TDF oder DRV/b + FTC/TDF seit mindestens 6 Monaten; Stratifizierung nach Vorbehandlung bei Screening (TDF-haltige Behandlung; nicht TDF-haltige Behandlung)</p> <p>h: 1 Patientin bzw. 1 Patient erhielt keine Studienmedikation und wurde aus den Analysen ausgeschlossen.</p> <p>i: Für Patientinnen und Patienten in Ländern ohne Verfügbarkeit von BIC/FTC/TAF) bestand nach Woche 48 die Möglichkeit an einer offenen Extensionsphase mit BIC/FTC/TAF für bis zu 96 Wochen teilzunehmen.</p> <p>j: zu Screening Behandlung mit EVG/COBI/FTC/TAF, EVG/COBI/FTC/TDF oder ATV/r + FTC/TDF seit mindestens 12 aufeinanderfolgenden Wochen; Stratifizierung nach Vorbehandlung</p> <p>k: Für mindestens 3 Monate vor Screening. Nachdem eine HIV-1-RNA-Viruslast &lt; 50 Kopien/ml erreicht war, war für einzelne Messungen eine Viruslast ≥ 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml bei darauffolgender erneuter Suppression auf &lt; 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml erlaubt.</p> <p>l: Jeweils 1 Patientin bzw. 1 Patient im Interventions- und Vergleichsarm erhielt keine Studienmedikation und wurde aus den Analysen ausgeschlossen.</p> <p>m: Nach Woche 48 bestand die Möglichkeit für Patientinnen in Ländern ohne Verfügbarkeit von BIC/FTC/TAF an einer offenen Extensionsphase mit BIC/FTC/TAF für bis zu 48 Wochen teilzunehmen.</p> <p>3TC: Lamivudin; /b: geboostert mit Ritonavir oder COBI; /r: geboostert mit Ritonavir; ABC: Abacavir; ART: antiretrovirale Therapie; ATV: Atazanavir; BIC: Bictegravir; COBI: Cobicistat; DRV: Darunavir; DTG: Dolutegravir; eGFR<sub>CG</sub>: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate gemäß der Cockcroft-Gault-Formel; EVG: Elvitegravir; FTC: Emtricitabin; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure; TAF: Tenofoviralfenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil(fumarat); UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>
--

Tabelle 19: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie (vorbehandelte Erwachsene)

Studie	Intervention	Vergleich
1844	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ BIC 50 mg/FTC 200 mg/TAF 25 mg (Fixkombination)</li> <li>+</li> <li>▪ Placebo für ABC/DTG/3TC</li> </ul> <p>jeweils 1-mal/Tag oral</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie aus ABC 600 mg/DTG 50 mg/3TC 300 mg (Fixkombination)</li> <li>+</li> <li>▪ Placebo für BIC/FTC/TAF</li> </ul> <p>jeweils 1-mal/Tag oral</p>
<p><b>Vorbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ gemäß Einschlusskriterien zu Screening Behandlung mit DTG + ABC/3TC oder ABC/DTG/3TC seit mindestens 3 Monaten</li> </ul> <p><b>Nicht erlaubte Vor- / Begleitbehandlung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ weitere antiretrovirale HIV-1-Therapien im Studienverlauf</li> <li>▪ Arzneimittel mit hohem Interaktionspotenzial (z. B. Phenobarbital, Carbamazepin, Rifampin, Johanniskraut) ≤ 30 Tage vor Studienbeginn und während der Studie</li> <li>▪ systemische Therapie zur Behandlung des kutanen Kaposisarkoms ≤ 30 Tage vor Studienbeginn oder erwartbare Behandlung während der Studie</li> <li>▪ Immunsuppressiva oder Chemotherapeutika ≤ 3 Monate vor Screening oder erwartbare Einnahme dieser Behandlungen oder systemischer Steroide während der Studie</li> <li>▪ parenterale antibiotische oder antimykotische Therapie ≤ 30 Tage vor Studienbeginn</li> <li>▪ mindestens 6 Stunden vor und 2 Stunden nach Einnahme der Studienmedikation: Antazida, Sucralfat und Vitamin- oder Mineralzusatzstoffe, die Kalzium, Eisen oder Zink enthalten</li> </ul>		
1878	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ BIC 50 mg/FTC 200 mg/TAF 25 mg (Fixkombination)</li> </ul> <p>1-mal/Tag oral</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie<sup>a</sup> aus <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ ATV/b + ABC/3TC oder</li> <li>▫ DRV/b + ABC/3TC oder</li> <li>▫ ATV/b + FTC/TDF oder</li> <li>▫ DRV/b + FTC/TDF</li> </ul> </li> </ul> <p>jeweils 1-mal/Tag oral zu einer Mahlzeit</p>
<p><b>Vorbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ zu Screening Behandlung mit ATV/b + ABC/3TC, DRV/b + ABC/3TC, ATV/b + FTC/TDF oder DRV/b + FTC/TDF seit mindestens 6 Monaten</li> </ul> <p><b>Nicht erlaubte Vor- / Begleitbehandlung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ siehe Angaben zu Studie 1844</li> </ul>		

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie (vorbehandelte Erwachsene) (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vergleich
1961	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ BIC 50 mg/FTC 200 mg/TAF 25 mg (Fixkombination)</li> <li>1-mal/Tag oral</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie aus               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ EVG 150 mg/COBI 150 mg/FTC 200 mg/TAF 10 mg oder</li> <li>▫ EVG 150 mg/COBI 150 mg/FTC 200 mg/TDF 300 mg oder</li> <li>▫ ATV/r (ATV 300 mg + RTV 100 mg) + FTC 200 mg/TDF 300 mg</li> </ul> </li> </ul> <p style="text-align: center;">jeweils 1-mal/Tag oral zu einer Mahlzeit</p>
<p><b>Vorbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ zu Screening Behandlung mit EVG/COBI/FTC/TAF, EVG/COBI/FTC/TDF oder ATV/r + FTC/TDF seit mindestens 12 Wochen</li> </ul> <p><b>Nicht erlaubte Vor- / Begleitbehandlung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ siehe Angaben zu Studie 1844</li> </ul>		
<p>a: Keine Dosisangabe vorliegend; es wird allerdings davon auszugehen, dass es sich jeweils um die entsprechende Dosis gemäß Fachinformation handelt.</p> <p>3TC: Lamivudin; /b: geboostert mit RTV oder COBI; /r: geboostert mit RTV; ABC: Abacavir; ATV: Atazanavir; BIC: Bictegravir; COBI: Cobicistat; DRV: Darunavir; DTG: Dolutegravir; EVG: Elvitegravir; FTC: Emtricitabin; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure; RTV: Ritonavir; TAF: Tenofoviralafenamid; TDF: Tenofovirdisoproxil(fumarat); vs.: versus</p>		

Bei den Studien 1844, 1878 und 1961 handelt es sich um randomisierte Parallelgruppenstudien an antiretroviral vorbehandelten, virologisch supprimierten (HIV-1-RNA-Viruslast < 50 Kopien/ml) HIV-1-infizierten Erwachsenen. Die Studie 1844 wurde doppelblind im Double-Dummy-Design durchgeführt, bei den Studien 1878 und 1961 handelt es sich um offene Studien. In den Studien wurde BIC/FTC/TAF jeweils mit einer Fortführung der bisherigen Therapie verglichen.

In der Studie 1844 wurden die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt des Screenings seit mindestens 3 aufeinanderfolgenden Monaten mit einem Therapieregime aus ABC/DTG/3TC behandelt. In die Studie 1878 wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die seit mindestens 6 aufeinanderfolgenden Monaten ein Therapieregime aus einem geboosterten Proteaseinhibitor (bPI) (Darunavir [DRV] oder Atazanavir [ATV], jeweils geboostert mit Ritonavir [DRV/r, ATV/r] oder Cobicistat [COBI] [DRV/c, ATV/c]), plus einer der fixen Kombinationen FTC/Tenofovirdisoproxilfumarat(TDF) oder ABC/3TC erhalten hatten. In die Studie 1961 wurden ausschließlich Frauen eingeschlossen, die zum Zeitpunkt des Screenings seit mindestens 12 aufeinanderfolgenden Wochen auf einer stabilen Therapie mit Elvitegravir[EVG]/COBI/FTC/TAF, EVG/COBI/FTC/TDF oder ATV/r + FTC/TDF behandelt wurden und die zuvor in verschiedenen klinischen Studien des pU eines der genannten Therapieregime erhalten hatten.

In der Studie 1844 wurden insgesamt 567 Patientinnen und Patienten, in der Studie 1878 578 Patientinnen und Patienten und in der Studie 1961 472 Patientinnen im Zuteilungsverhältnis 1:1 auf die Studienarme BIC/FTC/TAF (1844: N = 284; 1878: N = 290; 1961: N = 235) und Fortführung der bestehenden Therapie (1844: N = 283; 1878: N = 288; 1961: N = 237) randomisiert zugeteilt. In den Studien 1878 und 1961 erfolgte eine Stratifizierung nach der antiretroviralen Vorbehandlung (1878: TDF-haltiges Regime versus nicht TDF-haltiges Regime; 1961: EVG/COBI/FTC/TAF versus EVG/COBI/FTC/TDF versus ATV/r + FTC/TDF), in der Studie 1844 wurde nicht stratifiziert.

Die Dosierung der eingesetzten Behandlungen erfolgte in den Studien 1844 und 1961 entsprechend den jeweiligen Fachinformationen [3,4,9-13]. In der Studie 1878 wurde BIC/FTC/TAF ebenfalls gemäß Fachinformation verabreicht, zu den im Vergleichsarm eingesetzten Wirkstoffen liegen keine Angaben zur jeweiligen Dosis während der Studie vor.

Laut der Fachinformationen sollen darüber hinaus keine Resistenzen gegenüber den in der Studie eingesetzten Substanzen [3,11,12] bzw. Wirkstoffklassen vorliegen. Gemäß der Einschlusskriterien der 3 Studien durften bei den Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn keine Resistenzen gegenüber dem Großteil der eingesetzten Substanzen vorliegen. Da nahezu alle Patientinnen und Patienten in den 3 Studien (1844: etwa 98 %, 1878: etwa 97 %, 1961: etwa 99 %) zu Studienbeginn bereits seit mindestens 3 Monaten (Studien 1844 und 1961) bzw. 6 Monaten (Studie 1878) virologisch supprimiert waren und diese Suppression über den gesamten Studienzeitraum erhalten blieb, ist davon auszugehen, dass sie keine relevanten Resistenzen gegenüber einen der Wirkstoffe aufwiesen (siehe auch Abschnitt 2.6.2.4.1).

Die randomisierte Behandlungsdauer betrug in den 3 Studien 48 Wochen.

Der primäre Endpunkt war in allen 3 Studien das virologische Versagen (HIV-1-RNA-Viruslast  $\geq 50$  Kopien/ml) zu Woche 48. Patientenrelevante Endpunkte waren Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität (nur Studien 1844 und 1878) und UEs.

Auf Basis der inhaltlichen Prüfung der untersuchten Patientenpopulationen in den Studien 1844, 1878 und 1961 lässt sich feststellen, dass überwiegend Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, bei denen keine medizinisch notwendige Umstellungsindikation (z. B. aufgrund von virologischem Versagen oder Nebenwirkungen [siehe Abschnitt 2.6.2.4.1]) vorlag. Zwar ist unklar, ob auch ein geringer Anteil von Patientinnen und Patienten mit der Notwendigkeit einer Therapieumstellung infolge von Nebenwirkungen eingeschlossen wurde. Bei diesen Patientinnen und Patienten wäre die Fortführung der bestehenden Therapie nicht sinnvoll und entspräche nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der mögliche Anteil dieser Patientinnen und Patienten wird jedoch als so gering eingeschätzt, dass dies die Aussagekraft der Studien 1844, 1878 und 1961 für Patientinnen und Patienten ohne Umstellungsindikation nicht infrage stellt.

Für Patientinnen und Patienten ohne Umstellungsindikation wird die Fortführung der bestehenden Therapie im Kontrollarm der Studien 1844, 1878 und 1961 als adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA angesehen (eine individuelle antiretrovirale Therapie [ART] in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen).

Tabelle 20 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in den eingeschlossenen Studien 1844, 1878 und 1961.

Tabelle 20: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie (vorbehandelte Erwachsene)

Studie Charakteristika Kategorie	1844		1878		1961	
	BIC/FTC/TAF	Fortführung der bestehenden Therapie	BIC/FTC/TAF	Fortführung der bestehenden Therapie	BIC/FTC/TAF	Fortführung der bestehenden Therapie
	N <sup>a</sup> = 282	N <sup>a</sup> = 281	N <sup>a</sup> = 290	N <sup>a</sup> = 287	N <sup>a</sup> = 234	N <sup>a</sup> = 236
Alter [Jahre], MW (SD)	46 (11)	45 (12)	47 (11)	46 (11)	40 (10)	40 (9)
Geschlecht [w / m], %	12 / 88	10 / 90	16 / 84	18 / 82	100 / 0	100 / 0
Zeit seit HIV-Diagnose [Jahre], M (Min; Max)	8,0 (4,0; 13,0)	7,0 (3,0; 14,0)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
HIV-Krankheitsstatus (CDC-Kategorie <sup>b</sup> ) n (%)						
A: asymptomatisch	243 (86,2)	245 (87,2)	240 (82,8)	234 (81,5)	209 (89,3)	216 (91,5)
B: symptomatisch	9 (3,2)	9 (3,2)	16 (5,5)	20 (7,0)	18 (7,7)	15 (6,4)
C: AIDS	30 (10,6)	27 (9,6)	34 (11,7)	33 (11,5)	7 (3,0)	5 (2,1)
HIV-1-RNA-Viruslast zu Baseline, n (%)						
< 50 Kopien/ml	278 (98,6)	272 (96,8)	285 (98,3)	277 (96,5)	234 (100)	233 (98,7)
≥ 50 Kopien/ml	4 (1,4)	9 (3,2)	5 (1,7)	10 (3,5)	0 (0)	3 (1,3)
CD4 Zellzahl/μl zu Baseline, n (%)						
< 350 Zellen/μl	22 (7,8) <sup>c</sup>	34 (12,1) <sup>c</sup>	30 (10,3) <sup>c</sup>	38 (13,2) <sup>c</sup>	11 (4,7) <sup>c</sup>	10 (4,2) <sup>c</sup>
≥ 350 Zellen/μl	260 (92,2) <sup>c</sup>	247 (87,9) <sup>c</sup>	260 (89,7) <sup>c</sup>	249 (86,8) <sup>c</sup>	223 (95,3) <sup>c</sup>	226 (95,8) <sup>c</sup>

(Fortsetzung)



Tabelle 20: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie (vorbehandelte Erwachsene) (Fortsetzung)

Studie Charakteristika Kategorie	1844		1878		1961	
	BIC/FTC/TAF	Fortführung der bestehenden Therapie	BIC/FTC/TAF	Fortführung der bestehenden Therapie	BIC/FTC/TAF	Fortführung der bestehenden Therapie
	N <sup>a</sup> = 282	N <sup>a</sup> = 281	N <sup>a</sup> = 290	N <sup>a</sup> = 287	N <sup>a</sup> = 234	N <sup>a</sup> = 236
Vortherapien						
ABC/DTG/3TC	282 (100)	281 (100)	–	–	–	–
ATV/b+ABC/3TC	–	–	21 (7,2)	23 (8,0)	–	–
DRV/b+ABC/3TC	–	–	24 (8,3)	21 (7,3)	–	–
ATV/b+FTC/TDF	–	–	105 (36,2)	110 (38,3)	–	–
DRV/b+FTC/TDF	–	–	140 (48,3)	133 (46,3)	–	–
EVG/COBI/FTC/TAF	–	–	–	–	124 (53,0)	125 (53,0)
EVG/COBI/FTC/TDF	–	–	–	–	99 (42,3)	98 (41,5)
ATV/r+FTC/TDF	–	–	–	–	11 (4,7)	13 (5,5)
Ethnie, n (%)						
weiß	206 (73,0)	202 (71,9) <sup>c</sup>	188 (64,8)	190 (66,2)	66 (28,2)	67 (28,4)
schwarz	59 (20,9)	62 (22,1) <sup>c</sup>	79 (27,2)	72 (25,1)	91 (38,9)	83 (35,2)
andere	17 (6,0) <sup>c</sup>	17 (6,0) <sup>c, d</sup>	23 (7,9) <sup>c</sup>	25 (8,7) <sup>c</sup>	77 (32,9) <sup>e</sup>	86 (36,4) <sup>f</sup>
Therapieabbruch, n (%)	15 (5,3)	13 (4,6)	16 (5,5)	26 (9,1)	3 (1,3)	5 (2,1)
Studienabbruch, n (%)	10 (3,5)	12 (4,3)	13 (4,5)	20 (7,0)	3 (1,3)	5 (2,1)

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie (vorbehandelte Erwachsene) (Fortsetzung)

a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.

b: Diese Angaben spiegeln den jemals eingetretenen schwersten Krankheitsstatus wider und nicht unbedingt den Krankheitsstatus zu Studienbeginn.

c: eigene Berechnung

d: inklusive 3 Patientinnen und Patienten mit unbekannter Ethnie

e: eigene Berechnung aus „andere“ (29 Patientinnen und Patienten) und „Asian“ (48 Patientinnen und Patienten)

f: eigene Berechnung aus „andere“ (32 Patientinnen und Patienten) und „Asian“ (54 Patientinnen und Patienten)

3TC: Lamivudin; /b: geboostert mit Ritonavir oder COBI; /r: geboostert mit Ritonavir; ABC: Abacavir; AIDS: Acquired immune Deficiency Syndrome;

ATV: Atazanavir; BIC: Bictegravir; CD4: Cluster of Differentiation 4; CDC: Center for Disease Control and Prevention; COBI: Cobicistat; DRV: Darunavir;

DTG: Dolutegravir; EVG: Elvitegravir; FTC: Emtricitabin; HIV: humanes Immundefizienzvirus; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; k. A.: keine Angabe;

M: Median; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie;

RNA: Ribonukleinsäure; SD: Standardabweichung; TAF: Tenofoviralafenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil(fumarat); vs.: versus; w: weiblich

Die demografischen und klinischen Charakteristika der vorbehandelten Patientinnen und Patienten sind zwischen den einzelnen Studienarmen der Einzelstudien als auch zwischen den Studien überwiegend ausbalanciert.

In die Studien 1844 und 1878 wurden jeweils zu über 80 % Männer eingeschlossen, die Studienteilnehmer waren mehrheitlich weiß. Bei der Studie 1961 handelt es sich um eine reine Frauenstudie, die zu ca. 37 % schwarze und zu knapp 30 % weiße Patientinnen einschloss.

Im Mittel waren die Patientinnen und Patienten etwa 46 Jahre (Studien 1844 und 1878) bzw. 40 Jahre (Studie 1961) alt. In Bezug auf den HIV-Krankheitsstatus war in allen 3 Studien mit über 80 % der Patientinnen und Patienten der weit überwiegende Teil der CDC-Kategorie A (asymptomatisch) zugeordnet.

In der Studie 1844 lag der Zeitpunkt der HIV-Diagnose etwa 8 Jahre zurück. Angaben hierzu liegen für die Studien 1878 und 1961 nicht vor.

Tabelle 21 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 21: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie<sup>a</sup> (vorbehandelte Erwachsene)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
1844	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
1878	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
1961	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

a: Fortführung der bestehenden Therapie  
 BIC: Bictegravir; FTC: Emtricitabin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TAF: Tenofoviralafenamid;  
 vs.: versus

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die 3 Studien als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign der Studien 1878 und 1961 ergeben, sind in Abschnitt 2.4.2.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

## 2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

### 2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.6.2.4.3):

- Mortalität
  - Gesamtmortalität
- Morbidität
  - AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C)
  - ergänzend dargestellt: virologisches Ansprechen, virologisches Versagen und CD4-Zellzahl als Surrogatendpunkte für den patientenrelevanten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“
  - patientenberichtete Symptomatik, erhoben über den HIV-SI
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - gemessen über den SF-36v2
- Nebenwirkungen
  - SUE
  - schwere UEs („Gilead Sciences Grading Scale for Severity of Adverse Events and Laboratory Abnormalities“ Grad 3–4)
  - Abbruch wegen UEs
  - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
  - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes
  - Erkrankungen des Nervensystems
  - Harnwegsinfektion
  - psychiatrische Erkrankungen

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der in Modul 4 A weitere Endpunkte heranzieht (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3).

Tabelle 22 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 22: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie<sup>a</sup> (vorbehandelte Erwachsene)

Studie	Endpunkte														
	Gesamtmortalität	AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C)	Symptomatik (HIV-SI)	Virologisches Ansprechen <sup>b</sup>	Virologisches Versagen <sup>b</sup>	CD4-Zellzahl <sup>b</sup>	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Schwere UEs (Grad 3–4) <sup>c</sup>	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) <sup>d</sup>	Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) <sup>d</sup>	Erkrankungen des Nervensystems (SOC) <sup>d</sup>	Harnwegsinfektion (PT) <sup>d</sup>	Psychiatrische Erkrankungen (SOC) <sup>d</sup>
1844	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
1878	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
1961	ja	ja	nein <sup>e</sup>	ja	ja	ja	nein <sup>e</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

a: Fortführung der bestehenden Therapie  
b: Das virologische Ansprechen, virologische Versagen (Auswertung jeweils gemäß FDA-Snapshot-Algorithmus) und die CD4-Zellzahl werden als Surrogatendpunkte für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“ ergänzend dargestellt.  
c: Einteilung basiert auf der „Gilead Sciences Grading Scale for Severity of Adverse Events and Laboratory Abnormalities“  
d: kodiert nach MedDRA  
e: Endpunkt nicht erhoben

AIDS: Acquired immune Deficiency Syndrome; BIC: Bictegravir; CD4: Cluster of Differentiation 4;  
CDC: Centers for Disease Control and Prevention; FDA: Food and Drug Administration; FTC: Emtricitabin;  
HIV: humanes Immundefizienzvirus; HIV-SI: HIV Symptom Index; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36v2: Short Form 36 – Version 2 Health Survey; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TAF: Tenofoviralafenamid; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

#### 2.4.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 23 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

Tabelle 23: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie<sup>a</sup> (vorbehandelte Erwachsene)

Studie	Studien-ebene	Endpunkte															
		Gesamtmortalität	AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C)	Symptomatik (HIV-SI)	Virologisches Ansprechen <sup>b</sup>	Virologisches Versagen <sup>b</sup>	CD4-Zellzahl <sup>b</sup>	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Schwere UEs (Grad 3–4) <sup>c</sup>	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) <sup>d</sup>	Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) <sup>d</sup>	Erkrankungen des Nervensystems (SOC) <sup>d</sup>	Harnwegsinfektion (PT) <sup>d</sup>	Psychiatrische Erkrankungen (SOC) <sup>d</sup>	
1844	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	
1878	N	N	N	H <sup>e, f</sup>	N	N	N	H <sup>e</sup>	N	H <sup>e</sup>	N	H <sup>e</sup>	H <sup>e</sup>	H <sup>e</sup>	H <sup>e</sup>	H <sup>e</sup>	
1961	N	N	N	– <sup>g</sup>	N	N	N	– <sup>h</sup>	N	H <sup>e</sup>	N	H <sup>e</sup>	H <sup>e</sup>	H <sup>e</sup>	H <sup>e</sup>	H <sup>e</sup>	

a: Fortführung der bestehenden Therapie  
b: Das virologische Ansprechen, virologische Versagen (Auswertung jeweils gemäß FDA-Snapshot-Algorithmus) und die CD4-Zellzahl werden als Surrogatendpunkte für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“ ergänzend dargestellt.  
c: Einteilung basiert auf der „Gilead Sciences Grading Scale for Severity of Adverse Events and Laboratory Abnormalities“  
d: kodiert nach MedDRA  
e: fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung  
f: hoher Anteil an Patientinnen und Patienten (> 10 %), die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden  
g: Endpunkt wurde nicht erhoben  
h: Endpunkt nicht erhoben

AIDS: Acquired immune Deficiency Syndrome; BIC: Bictegravir; CD4: Cluster of Differentiation 4; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; FDA: Food and Drug Administration; FTC: Emtricitabin; H: hoch; HIV: humanes Immundefizienzvirus; HIV-SI: HIV Symptom Index; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36v2: Short Form 36 – Version 2 Health Survey; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TAF: Tenofoviralafenamid; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

In der Studie 1844 wird das Verzerrungspotenzial für alle berücksichtigten Endpunkte als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

In den Studien 1878 und 1961 wird für die Endpunkte Gesamtmortalität, AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C), virologisches Ansprechen, virologisches Versagen, CD4-Zellzahl, SUEs und schwere UEs (Grad 3–4) das Verzerrungspotenzial ebenfalls als niedrig eingestuft. Dies weicht insofern von der Einschätzung des pU ab, als dieser die Endpunkte Gesamtmortalität und AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C) gemeinsam mit den Nebenwirkungen betrachtet und in den Studien 1878 und 1961 für alle Nebenwirkungsendpunkte ein hohes Verzerrungspotenzial annimmt.

Für die weiteren in den Studien 1878 und 1961 berücksichtigten Endpunkte Symptomatik (HIV-SI, nur Studie 1878), gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2, nur Studie 1878), Abbruch wegen UEs sowie Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Erkrankungen des Nervensystems, Harnwegsinfektion und psychiatrische Erkrankungen wird das Verzerrungspotenzial aufgrund des offenen Studiendesigns als hoch eingestuft. Für die patientenberichteten Endpunkte Symptomatik (HIV-SI) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2) ist in der Studie 1878 das hohe Verzerrungspotenzial darin begründet, dass bei fehlender Verblindung eine subjektive Endpunkterhebung vorliegt sowie für den Endpunkt Symptomatik (HIV-SI) eine Verletzung des ITT-Prinzips durch einen hohen Anteil an Patientinnen und Patienten (> 10 %), der nicht in der Auswertung berücksichtigt wurde.

### **2.4.2.3 Ergebnisse**

Tabelle 24 und Tabelle 25 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von BIC/FTC/TAF mit der Vergleichstherapie (Fortführung der bestehenden Therapie) bei antiretroviral vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit HIV-1-Infektion ohne Umstellungsindikation zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Forest Plots zu selbst berechneten Metaanalysen befinden sich in Anhang B.1. Tabellen zu häufigen UEs sind in Anhang B.2 dargestellt. Da die Häufigkeit der in den Studien 1844, 1878 und 1961 aufgetretenen SUEs, schweren UEs (Grad 3–4) und Abbruch wegen UEs gering war und überwiegend auf Einzelereignissen beruhen, wird auf die Darstellung der Häufigkeiten verzichtet.

Tabelle 24: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie<sup>a</sup> (vorbehandelte Erwachsene)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	BIC/FTC/TAF		Vergleichstherapie		BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
<b>Mortalität</b>					
Gesamt mortalität					
1844	282	2 (0,7)	281	0 (0)	4,98 [0,24; 103,31]; 0,299
1878	290	1 (0,3)	287	1 (0,3)	0,99 [0,06; 15,75]; 0,994
1961	234	0 (0)	236	1 (0,4)	0,34 [0,01; 8,21]; 0,504
Gesamt					1,33 [0,30; 5,94]; 0,708 <sup>c</sup>
<b>Morbidität</b>					
AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C)					
1844	282	0 (0)	281	0 (0)	–
1878	290	0 (0)	287	0 (0)	–
1961	234	0 (0)	236	0 (0)	–
Ergänzend: Surrogatendpunkt virologisches Ansprechen (HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml) <sup>d</sup>					
1844	282	264 (93,6)	281	267 (95,0)	0,99 [0,95; 1,03]; 0,473
1878	290	267 (92,1)	287	255 (88,9)	1,04 [0,98; 1,09]; 0,189
1961	234	224 (95,7)	236	225 (95,3)	1,00 [0,97; 1,04]; 0,839
Gesamt					1,01 [0,98; 1,04]; 0,532 <sup>c</sup>
Ergänzend: Surrogatendpunkt virologisches Versagen (HIV-1 RNA ≥ 50 Kopien/ml) <sup>d</sup>					
1844	282	3 (1,1)	281	1 (0,4)	2,99 [0,31; 28,57]; 0,342
1878	290	5 (1,7)	287	5 (1,7)	0,99 [0,29; 3,38]; 0,987
1961	234	4 (1,7)	236	4 (1,7)	1,01 [0,26; 3,99]; 0,990
Gesamt					1,20 [0,52; 2,75]; 0,672 <sup>c</sup>
<b>Nebenwirkungen</b>					
UEs (ergänzend dargestellt)					
1844	282	225 (79,8)	281	225 (80,1)	–
1878	290	233 (80,3)	287	226 (78,7)	–
1961	234	154 (65,8)	236	159 (67,4)	–
SUEs					
1844	282	15 (5,3)	281	22 (7,8)	0,68 [0,36; 1,28]; 0,233
1878	290	17 (5,9)	287	20 (7,0)	0,84 [0,45; 1,57]; 0,588
1961	234	7 (3,0)	236	8 (3,4)	0,88 [0,33; 2,39]; 0,806
Gesamt					0,78 [0,52; 1,17]; 0,223 <sup>c</sup>

(Fortsetzung)



Tabelle 24: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie<sup>a</sup> (vorbehandelte Erwachsene) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	BIC/FTC/TAF		Vergleichstherapie		BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
schwere UEs (Grad 3–4) <sup>e</sup>					
1844	282	16 (5,7)	281	10 (3,6)	1,59 [0,74; 3,45]; 0,237
1878	290	13 (4,5)	287	18 (6,3)	0,71 [0,36; 1,43]; 0,343
1961	234	11 (4,7)	236	14 (5,9)	0,79 [0,37; 1,71]; 0,553
Gesamt					0,95 [0,62; 1,45]; 0,812 <sup>c</sup>
Abbruch wegen UEs					
1844	282	6 (2,1)	281	2 (0,7)	2,99 [0,61; 14,68]; 0,178
1878	290	2 (0,7)	287	1 (0,3)	1,98 [0,18; 21,71]; 0,576
1961	234	0 (0)	236	0 (0)	–
Gesamt					2,65 [0,71; 9,93]; 0,148 <sup>c</sup>
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
1844	282	76 (27,0)	281	68 (24,2)	1,11 [0,84; 1,48]; 0,455
1878	290	87 (30,0)	287	62 (21,6)	1,39 [1,05; 1,84]; 0,022
1961	234	41 (17,5)	236	30 (12,7)	1,38 [0,89; 2,13]; 0,148
Gesamt					1,27 [1,06; 1,52]; 0,010 <sup>c</sup>
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
1844	282	44 (15,6)	281	42 (14,9)	1,04 [0,71; 1,54]; 0,829
1878	290	40 (13,8)	287	18 (6,3)	2,20 [1,29; 3,74]; 0,004
1961	234	19 (8,1)	236	19 (8,1)	1,01 [0,55; 1,86]; 0,978
Gesamt					1,30 [0,99; 1,71]; 0,062 <sup>c</sup>
Erkrankungen des Nervensystems					
1844	282	44 (15,6)	281	51 (18,1)	0,86 [0,60; 1,24]; 0,533 <sup>f</sup>
1878	290	69 (23,8)	287	27 (9,4)	2,53 [1,67; 3,83]; < 0,001 <sup>f</sup>
1961	234	24 (10,3)	236	33 (14,0)	0,73 [0,45; 1,20]; 0,247 <sup>f</sup>
Gesamt					Heterogenität: p = < 0,001, I <sup>2</sup> : 89,7 % <sup>c</sup>
Harnwegsinfektion					
1844	282	4 (1,4)	281	5 (1,8)	0,80 [0,22; 2,94]; 0,733
1878	290	8 (2,8)	287	2 (0,7)	3,96 [0,85; 18,48]; 0,080
1961	234	16 (6,8)	236	4 (1,7)	4,03 [1,37; 11,89]; 0,011
Gesamt					2,55 [1,28; 5,08]; 0,008 <sup>c</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 24: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie<sup>a</sup> (vorbehandelte Erwachsene) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	BIC/FTC/TAF		Vergleichstherapie		BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
psychiatrische Erkrankungen					
1844	282	26 (9,2)	281	45 (16,0)	0,58 [0,37; 0,91]; 0,016 <sup>f</sup>
1878	290	39 (13,4)	287	22 (7,7)	1,75 [1,07; 2,88]; 0,024 <sup>f</sup>
1961	234	8 (3,4)	236	1 (0,4)	8,07 [1,02; 64,00]; 0,019 <sup>f</sup>
Gesamt					Heterogenität: $p < 0,001$ , $I^2: 86,3 \%$ <sup>c</sup>
<p>a: jeweils Fortführung der bestehenden Therapie  b: KI und p-Wert aus asymptotischer Schätzung  c: eigene Berechnung aus Metaanalyse mit festem Effekt  d: Auswertung gemäß FDA-Snapshot-Algorithmus  e: Einteilung basiert auf der „Gilead Sciences Grading Scale for Severity of Adverse Events and Laboratory Abnormalities“  f: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [7])</p> <p>AIDS: Acquired immune Deficiency Syndrome; BIC: Bictegravir; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; FDA: Food and Drug Administration; FTC: Emtricitabin; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TAF: Tenofovirafenamid; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>					

Tabelle 25: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie<sup>a</sup> (vorbehandelte Erwachsene)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	BIC/FTC/TAF			Vergleichstherapie			BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>b</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 48 MW (SD)	N <sup>b</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 48 MW (SD)	
<b>Morbidity</b>							
Ergänzend: Surrogatendpunkt CD4-Zellzahl/ $\mu$ l							
1844	282	752 (302,2)	-25 (182,1)	281	694 (291,6)	6 (194,8)	-31,00 [-62,15; 0,15]; 0,051 <sup>d</sup>
1878	290	669 (303,4)	23 (153,5)	287	657 (285,0)	0 (0) (155,6)	23 [-3; 48]; 0,078 <sup>d</sup>
1961	234	712 (268,1)	31 (157,1)	236	738 (268,4)	19 (173,2)	11 [-19; 41]; 0,45 <sup>d</sup>
Gesamt							Heterogenität: p = 0,027, I <sup>2</sup> : 72,2 %
<b>HIV-SI<sup>e</sup></b>							
Fatigue oder Energieverlust							
1844	264	1 (1,3)	0 (1,3)	266	1 (1,2)	0 (1,1)	0,00 [-0,21; 0,21]; k. A.
1878	265	1 (1,3)	0 (1,3)	253	1 (1,2)	0 (1,1)	0,00 [-0,21; 0,21]; k. A.
1961	Endpunkt nicht erhoben						
Gesamt							0,00 [-0,15; 0,15]; > 0,999
Fieber, Schüttelfrost oder Schweißausbrüche							
1844	262	0 (0,9)	0 (1,0)	264	0 (0,8)	0 (0,9)	0,00 [-0,16; 0,16]; k. A.
1878	263	0 (0,9)	0 (1,0)	254	0 (0,9)	0 (1,1)	0,00 [-0,18; 0,18]; k. A.
1961	Endpunkt nicht erhoben						
Gesamt							0,00 [-0,12; 0,12]; > 0,999
Schwindelgefühl oder Benommenheit							
1844	261	0 (0,9)	0 (0,9)	264	0 (0,8)	0 (0,8)	0,00 [-0,15; 0,15]; k. A.
1878	262	1 (1,0)	0 (1,0)	254	0 (0,9)	0 (1,0)	0,00 [-0,17; 0,17]; k. A.
1961	Endpunkt nicht erhoben						
Gesamt							0,00 [-0,11; 0,11]; > 0,999

(Fortsetzung)

Tabelle 25: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie<sup>a</sup> (vorbehandelte Erwachsene) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	BIC/FTC/TAF			Vergleichstherapie			BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>b</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 48 MW (SD)	N <sup>b</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 48 MW (SD)	
Schmerzen, Taubheit oder Kribbeln in den Händen oder Füßen							
1844	261	1 (1,1)	0 (1,1)	265	1 (1,2)	0 (1,1)	0,00 [-0,19; 0,19]; k. A.
1878	262	1 (1,2)	0 (1,3)	253	1 (1,1)	0 (1,0)	0,00 [-0,20; 0,20]; k. A.
1961	Endpunkt nicht erhoben						
Gesamt							0,00 [-0,14; 0,14]; > 0,999
Gedächtnisprobleme							
1844	262	1 (1,1)	0 (1,0)	265	1 (1,1)	0 (0,9)	0,00 [-0,16; 0,16]; k. A.
1878	264	1 (1,2)	0 (1,0)	254	1 (1,0)	0 (0,9)	0,00 [-0,16; 0,16]; k. A.
1961	Endpunkt nicht erhoben						
Gesamt							0,00 [-0,12; 0,12]; > 0,999
Übelkeit oder Erbrechen							
1844	262	0 (0,7)	0 (0,7)	265	0 (0,6)	0 (0,7)	0,00 [-0,12; 0,12]; k. A.
1878	263	0 (0,6)	0 (0,8)	253	0 (0,7)	0 (0,7)	0,00 [-0,13; 0,13]; k. A.
1961	Endpunkt nicht erhoben						
Gesamt							0,00 [-0,09; 0,09]; > 0,999
Diarrhö oder loser Stuhlgang							
1844	262	1 (1,0)	0 (1,0)	265	1 (0,9)	0 (0,9)	0,00 [-0,16; 0,16]; k. A.
1878	263	1 (1,1)	0 (1,1)	254	1 (1,0)	0 (1,0)	0,00 [-0,18; 0,18]; k. A.
1961	Endpunkt nicht erhoben						
Gesamt							0,00 [-0,12; 0,12]; > 0,999

(Fortsetzung)

Tabelle 25: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie<sup>a</sup> (vorbehandelte Erwachsene) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	BIC/FTC/TAF			Vergleichstherapie			BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>b</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 48 MW (SD)	N <sup>b</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 48 MW (SD)	
Gefühl der Traurigkeit, Niedergeschlagenheit oder Depression							
1844	264	1 (1,1)	0 (1,0)	265	1 (1,1)	0 (1,1)	0,00 [-0,18; 0,18]; k. A.
1878	263	1 (1,2)	0 (1,2)	254	1 (1,2)	0 (1,2)	0,00 [-0,21; 0,21]; k. A.
1961	Endpunkt nicht erhoben						
Gesamt							0,00 [-0,14; 0,14]; > 0,999
Gefühl der Nervosität oder Angst							
1844	263	1 (1,2)	0 (1,1)	266	1 (1,0)	0 (1,1)	0,00 [-0,19; 0,19]; k. A.
1878	263	1 (1,2)	0 (1,1)	252	1 (1,2)	0 (1,1)	0,00 [-0,19; 0,19]; k. A.
1961	Endpunkt nicht erhoben						
Gesamt							0,00 [-0,13; 0,13]; > 0,999
Schwierigkeiten beim Einschlafen oder Durchschlafen							
1844	262	1 (1,3)	0 (1,2)	264	1 (1,2)	0 (1,4)	0,00 [-0,22; 0,22]; k. A.
1878	264	1 (1,3)	0 (1,3)	254	1 (1,3)	0 (1,1)	0,00 [-0,21; 0,21]; k. A.
1961	Endpunkt nicht erhoben						
Gesamt							0,00 [-0,15; 0,15]; > 0,999
Hautprobleme, z. B. Hautausschlag, Trockenheit oder Juckreiz							
1844	262	1 (1,0)	0 (1,1)	265	0 (0,9)	0 (1,1)	0,00 [-0,19; 0,19]; k. A.
1878	262	1 (1,2)	0 (1,3)	254	1 (1,1)	0 (1,1)	0,00 [-0,21; 0,21]; k. A.
1961	Endpunkt nicht erhoben						
Gesamt							0,00 [-0,14; 0,14]; > 0,999

(Fortsetzung)

Tabelle 25: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie<sup>a</sup> (vorbehandelte Erwachsene) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	BIC/FTC/TAF			Vergleichstherapie			BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>b</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 48 MW (SD)	N <sup>b</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 48 MW (SD)	
Husten oder Atemprobleme							
1844	261	0 (0,9)	0 (1,1)	260	0 (0,9)	0 (1,1)	0,00 [-0,19; 0,19]; k. A.
1878	264	0 (0,8)	0 (1,0)	255	0 (0,8)	0 (1,0)	0,00 [-0,17; 0,17]; k. A.
1961	Endpunkt nicht erhoben						
Gesamt							0,00 [-0,13; 0,13]; > 0,999
Kopfschmerzen							
1844	261	1 (1,0)	0 (1,0)	261	1 (0,9)	0 (1,0)	0,00 [-0,17; 0,17]; k. A.
1878	264	1 (1,0)	0 (1,0)	254	1 (1,0)	0 (1,1)	0,00 [-0,18; 0,18]; k. A.
1961	Endpunkt nicht erhoben						
Gesamt							0,00 [-0,12; 0,12]; > 0,999
Appetitlosigkeit oder verändertes Geschmacksempfinden							
1844	260	0 (0,8)	0 (0,8)	260	0 (0,7)	0 (0,8)	0,00 [-0,14; 0,14]; k. A.
1878	262	0 (0,8)	0 (0,9)	255	0 (0,8)	0 (0,9)	0,00 [-0,16; 0,16]; k. A.
1961	Endpunkt nicht erhoben						
Gesamt							0,00 [-0,10; 0,10]; > 0,999
Blähungen, Schmerzen oder Luft im Bauch							
1844	260	1 (1,1)	0 (1,1)	259	1 (1,1)	0 (1,1)	0,00 [-0,19; 0,19]; k. A.
1878	263	1 (1,1)	0 (1,2)	255	1 (1,1)	0 (1,0)	0,00 [-0,19; 0,19]; k. A.
1961	Endpunkt nicht erhoben						
Gesamt							0,00 [-0,13; 0,13]; > 0,999

(Fortsetzung)

Tabelle 25: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie<sup>a</sup> (vorbehandelte Erwachsene) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	BIC/FTC/TAF			Vergleichstherapie			BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>b</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 48 MW (SD)	N <sup>b</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 48 MW (SD)	
Muskel- oder Gelenkschmerzen							
1844	263	1 (1,2)	0 (1,2)	258	1 (1,2)	0 (1,1)	0,00 [-0,20; 0,20]; k. A.
1878	262	1 (1,3)	0 (1,3)	254	1 (1,1)	0 (1,1)	0,00 [-0,21; 0,21]; k. A.
1961	Endpunkt nicht erhoben						
Gesamt							0,00 [-0,14; 0,14]; > 0,999
Probleme beim Sex, z. B. Verlust des Interesses oder fehlende Befriedigung							
1844	262	1 (1,2)	0 (1,1)	259	1 (1,1)	0 (1,0)	0,00 [-0,18; 0,18]; k. A.
1878	264	1 (1,3)	0 (1,3)	255	1 (1,1)	0 (1,2)	0,00 [-0,22; 0,22]; k. A.
1961	Endpunkt nicht erhoben						
Gesamt							0,00 [-0,14; 0,14]; > 0,999
verändertes Aussehen des Körpers, z. B. Fetteinlagerungen oder Gewichtszunahme							
1844	261	1 (1,3)	0 (1,2)	260	1 (1,2)	0 (1,2)	0,00 [-0,21; 0,21]; k. A.
1878	264	1 (1,3)	0 (1,3)	255	1 (1,1)	0 (1,1)	0,00 [-0,21; 0,21]; k. A.
1961	Endpunkt nicht erhoben						
Gesamt							0,00 [-0,15; 0,15]; > 0,999
Probleme mit Gewichtsverlust oder Wasting-Syndrom							
1844	261	0 (1,0)	0 (1,0)	260	0 (0,8)	0 (0,8)	0,00 [-0,16; 0,16]; k. A.
1878	262	0 (0,8)	0 (1,0)	255	0 (1,0)	0 (0,9)	0,00 [-0,16; 0,16]; k. A.
1961	Endpunkt nicht erhoben						
Gesamt							0,00 [-0,11; 0,11]; > 0,999

(Fortsetzung)

Tabelle 25: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie<sup>a</sup> (vorbehandelte Erwachsene) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	BIC/FTC/TAF			Vergleichstherapie			BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>b</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 48 MW (SD)	N <sup>b</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 48 MW (SD)	
Haarausfall oder verändertes Aussehen der Haare							
1844	261	0 (0,7)	0 (0,8)	260	0 (0,6)	0 (0,8)	0,00 [-0,14; 0,14]; k. A.
1878	262	0 (0,9)	0 (0,8)	255	0 (0,8)	0 (0,8)	0,00 [-0,14; 0,14]; k. A.
1961	Endpunkt nicht erhoben						
Gesamt							0,00 [-0,10; 0,10]; > 0,999
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>							
<b>SF-36v2<sup>f</sup></b>							
PCS							
1844	262	53,4 (8,19)	-0,2 (6,82)	260	54,0 (7,73)	0,4 (5,68)	-0,60 [-1,68; 0,48]; 0,275 <sup>g</sup>
1878	266	53,7 (8,43)	-0,8 (6,19)	254	53,9 (8,24)	0,2 (5,50)	-1,00 [-2,01; 0,01]; 0,051 <sup>g</sup>
1961	Endpunkt nicht erhoben						
Gesamt							-0,81 [-1,55; -0,08]; 0,030 Hedges' g: -0,13 [-0,25; -0,01]
MCS							
1844	262	49,9 (9,81)	0,6 (9,49)	260	51,0 (9,72)	-0,6 (8,25)	1,20 [-0,33; 2,73]; 0,123 <sup>g</sup>
1878	267	49,7 (10,66)	0,8 (7,93)	257	50,6 (10,06)	0,8 (8,13)	0,00 [-1,38; 1,38]; > 0,999 <sup>g</sup>
1961	Endpunkt nicht erhoben						
Gesamt							0,54 [-0,48; 1,56]; 0,302
allgemeine Gesundheitswahrnehmung							
1844	264	71,7 (19,72)	0,9 (15,42)	265	74,1 (19,64)	0,2 (13,35)	0,70 [-1,76; 3,16]; 0,577 <sup>g</sup>
1878	269	74,6 (21,16)	-0,8 (15,50)	258	74,8 (20,71)	0,6 (15,02)	-1,40 [-4,01; 1,21]; 0,292 <sup>g</sup>
1961	Endpunkt nicht erhoben						

(Fortsetzung)



Tabelle 25: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie<sup>a</sup> (vorbehandelte Erwachsene) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	BIC/FTC/TAF			Vergleichstherapie			BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>b</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 48 MW (SD)	N <sup>b</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 48 MW (SD)	
körperliche Funktionsfähigkeit							
1844	264	87,7 (20,36)	-1,5 (16,52)	265	87,8 (20,98)	0,7 (16,44)	-2,20 [-5,01; 0,61]; 0,125 <sup>g</sup>
1878	267	86,0 (22,72)	-1,4 (19,11)	255	86,4 (23,15)	0,6 (16,88)	-2,00 [-5,09; 1,09]; 0,205 <sup>g</sup>
1961	Endpunkt nicht erhoben						
körperliche Rollenfunktion							
1844	263	85,4 (23,85)	-0,3 (23,11)	261	87,0 (20,75)	0,2 (19,51)	-0,50 [-4,16; 3,16]; 0,789 <sup>g</sup>
1878	269	83,2 (25,00)	-0,1 (19,25)	257	85,4 (23,88)	1,3 (18,37)	-1,40 [-4,61; 1,81]; 0,393 <sup>g</sup>
1961	Endpunkt nicht erhoben						
körperliche Schmerzen							
1844	263	75,9 (25,57)	1,3 (22,05)	264	78,2 (24,05)	0,7 (19,29)	0,60 [-2,94; 4,14]; 0,740 <sup>g</sup>
1878	266	77,7 (25,51)	-1,4 (20,50)	257	80,2 (24,31)	0,8 (20,45)	-2,20 [-5,71; 1,31]; 0,219 <sup>g</sup>
1961	Endpunkt nicht erhoben						
emotionale Rollenfunktion							
1844	263	84,6 (23,72)	1,5 (22,48)	262	86,1 (20,51)	-0,6 (21,87)	2,10 [-1,69; 5,89]; 0,278 <sup>g</sup>
1878	269	83,2 (24,57)	2,2 (20,63)	257	84,8 (24,40)	2,1 (18,98)	0,10 [-3,29; 3,49]; 0,954 <sup>g</sup>
1961	Endpunkt nicht erhoben						
psychisches Wohlbefinden							
1844	263	74,6 (18,62)	0,4 (17,20)	263	76,3 (16,87)	-0,3 (13,81)	0,70 [-1,97; 3,37]; 0,607 <sup>g</sup>
1878	268	73,7 (20,47)	1,1 (16,23)	258	75,8 (18,58)	0,7 (16,58)	0,40 [-2,41; 3,21]; 0,780 <sup>g</sup>
1961	Endpunkt nicht erhoben						
soziale Funktionsfähigkeit							
1844	264	83,5 (22,64)	0,2 (24,09)	265	84,8 (21,12)	-1,0 (18,59)	1,20 [-2,47; 4,87]; 0,521 <sup>g</sup>
1878	269	82,0 (24,55)	1,2 (20,62)	258	83,6 (23,27)	1,8 (21,10)	-0,60 [-4,16; 2,96]; 0,741 <sup>g</sup>
1961	Endpunkt nicht erhoben						

(Fortsetzung)

Tabelle 25: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie<sup>a</sup> (vorbehandelte Erwachsene) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	BIC/FTC/TAF			Vergleichstherapie			BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>b</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 48 MW (SD)	N <sup>b</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 48 MW (SD)	
Vitalität							
1844	263	63,0 (21,08)	1,2 (17,50)	263	66,8 (18,93)	-1,4 (16,57)	2,60 [-0,31; 5,51]; 0,080 <sup>g</sup>
1878	268	65,6 (20,91)	-1,5 (15,62)	258	66,6 (20,32)	1,3 (16,39)	-2,80 [-5,54; -0,06]; 0,045 <sup>g</sup>
1961				Endpunkt nicht erhoben			
<p>a: jeweils Fortführung der bestehenden Therapie  b: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.  c: sofern nicht anders angegeben: eigene Berechnung von MD und KI (asymptotisch) bzw. von Gesamteffekt (Metaanalyse mit festem Effekt)  d: MD, KI und p-Wert aus ANOVA mit LOCF-Ersetzung  e: höhere Werte bedeuten eine verstärkte Symptomatik  f: höhere Werte bedeuten eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität  g: MD, KI (asymptotisch), p-Wert (t-Test)  ANOVA: Kovarianzanalyse; BIC: Bictegravir; CD4: Cluster of Differentiation 4; FTC: Emtricitabin;  HIV: humanes Immundefizienzvirus; HIV-SI: HIV Symptom Index; k. A.: keine Angabe;  KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation carried forward; MCS: mentaler Summenscore;  MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten;  PCS: körperlicher Summenscore; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung;  SF-36v2: Short Form-36 – Version 2 Health Survey; TAF: Tenofoviralfenamid; vs.: versus</p>							

Bei metaanalytischer Zusammenfassung der für die Nutzenbewertung relevanten Studien 1844, 1878 und 1961 können maximal Belege, zum Beispiel für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden (siehe Abschnitt 2.4.2.2). Die bei einzelnen Endpunkten beobachtete Heterogenität zwischen den Studien wird sowohl endpunktspezifisch als auch zusammenfassend am Ende der Ergebnisbeschreibung adressiert.

Dies weicht insofern vom Vorgehen des pU ab, als dieser die Ergebnisse der Studien 1844, 1878 und 1961 zwar vollumfänglich darstellt und metaanalytisch zusammenfasst, diese allerdings nicht zur Ableitung des Zusatznutzens von BIC/FTC/TAF bei vorbehandelten Patientinnen und Patienten ohne Umstellungsindikation heranzieht (siehe Abschnitt 2.6.2.4.1). Aus diesem Grund entfällt bei der Beschreibung der Ergebnisse jeweils die Aussage zur Einschätzung des pU.

## **Mortalität**

### ***Gesamtmortalität***

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von BIC/FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bestehenden Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## **Morbidität**

### ***AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C), ergänzende Betrachtung der Surrogatendpunkte virologisches Ansprechen, virologisches Versagen und CD4-Zellzahl***

In den Studien 1844, 1878 und 1961 trat kein AIDS-definierendes Ereignis der CDC-Klasse C auf. Für die ergänzend dargestellten Endpunkte virologisches Ansprechen und virologisches Versagen zeigt sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den ergänzend dargestellten Endpunkt CD4-Zellzahl liegt Heterogenität zwischen den 3 Studien ( $p < 0,05$ ) ohne gleichgerichtete Effekte vor. Eine aggregierte Gesamteffektschätzung der Studien ist aufgrund der Heterogenität für diesen Endpunkt nicht sinnvoll. In den Studien 1844, 1878 und 1961 zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Insgesamt ergibt sich somit für den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von BIC/FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bestehenden Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### ***Patientenberichtete Symptomatik: HIV-SI***

Für den Endpunkt HIV-SI wird für die 20 Einzelitems jeweils die mittlere Veränderung des Symptom Bother Scores zu Woche 48 gegenüber Studienbeginn betrachtet. Auswertungen zum Gesamtindex (Symptom Bother Score) legt der pU nicht vor. Für die Einzelitems zeigt sich in der Metaanalyse aus den Studien 1844 und 1878 jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Studie 1961 wurde der HIV-SI nicht erhoben. Damit ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von BIC/FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bestehenden Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

### ***SF-36v2 – körperlicher Summenscore (PCS)***

Für den PCS des SF-36v2 zeigt sich in der Metaanalyse aus den Studien 1844 und 1878 für die mittlere Veränderung zu Woche 48 gegenüber Studienbeginn ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von BIC/FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bestehenden Therapie. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges' g betrachtet [8]. Das 95 %-Konfidenzintervall

(KI) der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges'  $g$ ) liegt nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von  $-0,2$  bis  $0,2$ . Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist.

In der Studie 1961 wurde der PCS nicht erhoben.

Daraus ergibt sich für den PCS des SF-36v2 kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von BIC/FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bestehenden Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### ***SF-36v2 – mentaler Summenscore (MCS)***

Für den MCS des SF-36v2 zeigt sich in der Metaanalyse aus den Studien 1844 und 1878 für die mittlere Veränderung zu Woche 48 gegenüber Studienbeginn kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Studie 1961 wurde der MCS nicht erhoben. Daraus ergibt sich für den MCS des SF-36v2 kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von BIC/FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bestehenden Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### **Nebenwirkungen**

#### ***SUEs, schwere UEs (Grad 3–4) sowie Abbruch wegen UEs***

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (Grad 3–4) sowie Abbruch wegen UEs zeigt sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Damit ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von BIC/FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bestehenden Therapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

#### ***Spezifische UEs***

##### ***Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts***

Für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von BIC/FTC/TAF. Allerdings ist der Effekt nicht mehr als geringfügig. Folglich ergibt sich für den genannten Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von BIC/FTC/TAF gegenüber der Fortführung der bestehenden Therapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

##### ***Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes***

Für den Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von BIC/FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bestehenden Therapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

### *Erkrankungen des Nervensystems*

Für den Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems liegt Heterogenität zwischen den Studien 1844, 1878 und 1961 ( $p < 0,05$ ) ohne gleichgerichtete Effekte vor. Eine aggregierte Gesamteffektschätzung der Studien ist aufgrund der Heterogenität für diesen Endpunkt nicht sinnvoll.

In den Studien 1844 und 1961 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Studie 1878 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von BIC/FTC/TAF, wobei diese Studie ein hohes Verzerrungspotenzial aufweist. Da die Effekte nicht gleichgerichtet sind, wird für diesen Endpunkt kein höherer oder geringerer Schaden abgeleitet. Damit ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von BIC/FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bestehenden Therapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

### *Harnwegsinfektion*

Für den Endpunkt Harnwegsinfektion zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von BIC/FTC/TAF.

Bei diesem Endpunkt liegt ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor (siehe Abschnitt 2.4.2.4). Für Frauen ergibt sich für den Endpunkt Harnwegsinfektion ein Hinweis auf einen höheren Schaden von BIC/FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bisherigen Therapie. Für Männer ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von BIC/FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bestehenden Therapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

### *Psychiatrische Erkrankungen*

Für den Endpunkt psychiatrische Erkrankungen liegt Heterogenität zwischen den Studien 1844, 1878 und 1961 ( $p < 0,05$ ) ohne gleichgerichtete Effekte vor. Eine aggregierte Gesamteffektschätzung der Studien ist aufgrund der Heterogenität für diesen Endpunkt nicht sinnvoll.

In der Studie 1844 mit niedrigem Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von BIC/FTC/TAF. Dem gegenüber zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von BIC/FTC/TAF in den beiden Studien 1878 und 1961 mit hohem Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt. Da die Effekte nicht gleichgerichtet sind, wird für diesen Endpunkt kein höherer oder geringerer Schaden abgeleitet. Damit ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von BIC/FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bestehenden Therapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

### ***Gesamtschau der Endpunkte mit heterogenen Ergebnissen zwischen den Einzelstudien***

In den Studien 1844, 1878 und 1961 liegen für die Endpunkte Erkrankungen des Nervensystems und psychiatrische Erkrankungen heterogene Ergebnisse zwischen den Studien vor. Diese

zeigen im Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems einen Nachteil von BIC/FTC/TAF in der Studie 1878. Für den Endpunkt psychiatrische Erkrankungen zeigt sich ein Vorteil von BIC/FTC/TAF in der Studie 1844, welcher einem Nachteil von BIC/FTC/TAF in den Studien 1878 und 1961 gegenübersteht.

Eine potenzielle Ursache für die vorliegende Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Studien können die unterschiedlichen Vergleichstherapien darstellen. Allerdings zeigen sich in der Gesamtschau der 3 Studien keine eindeutigen Vor- oder Nachteile für BIC/FTC/TAF gegenüber der jeweiligen Vergleichstherapie, sodass die gemeinsame Betrachtung der Studien beibehalten wird.

#### **2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren**

Für die vorliegende Bewertung sind die folgenden Subgruppenmerkmale relevant:

- Alter (< 50 Jahre /  $\geq$  50 Jahre)
- Geschlecht (Männer / Frauen)
- Ethnie (kaukasisch / nicht kaukasisch)

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal ( $p$ -Wert < 0,05) vorliegt. Bei Heterogenität innerhalb einer Subgruppe ist eine aggregierte Gesamteffektschätzung dieser Subgruppe und somit auch der Interaktionstest zwischen den Subgruppen nicht sinnvoll interpretierbar. In solchen Fällen werden die Ergebnisse nur dann dargestellt, wenn sich die qualitative Zusammenfassung der 3 Studien zwischen den Subgruppen unterscheidet. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in 1 Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Tabelle 26 fasst die Subgruppenergebnisse zum Vergleich von BIC/FTC/TAF gegenüber der Fortführung der bestehenden Therapie zusammen.

Tabelle 26: Subgruppen (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie<sup>a</sup> (vorbehandelte Erwachsene)

Endpunkt Merkmal Studie Subgruppe	BIC/FTC/TAF		Vergleichstherapie		BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>						
Alter						
1844						
< 50	158	21 (13,3)	177	30 (16,9)	0,78 [0,47; 1,31]	0,355
≥ 50	124	23 (18,5)	104	12 (11,5)	1,61 [0,84; 3,07]	0,151
1878						
< 50	164	22 (13,4)	175	14 (8,0)	1,68 [0,89; 3,17]	0,111
≥ 50	126	18 (14,3)	112	4 (3,6)	4,00 [1,40; 11,47]	0,010
1961						
< 50	191	13 (6,8)	196	17 (8,7)	0,78 [0,39; 1,57]	0,494
≥ 50	43	6 (14,0)	40	2 (5,0)	2,79 [0,60; 13,03]	0,192
Gesamt <sup>b</sup>					Interaktion:	0,009
< 50					0,99 [0,70; 1,39]	0,957
≥ 50					2,26 [1,35; 3,77]	0,002
<b>Harnwegsinfektion</b>						
Geschlecht						
1844						
Männer	247	1 (0,4)	252	3 (1,2)	0,34 [0,04; 3,25]	0,349
Frauen	35	3 (8,6)	29	2 (6,9)	1,24 [0,22; 6,94]	0,804
1878						
Männer	243	2 (0,8)	234	2 (0,9)	0,96 [0,14; 6,78]	0,970
Frauen	47	6 (12,8)	53	0 (0)	14,62 [0,85; 252,84]	0,065
1961						
Männer	0	0 (0)	0	0 (0)	n. b.	
Frauen	234	16 (6,8)	236	4 (1,7)	4,03 [1,37; 11,89]	0,011
Gesamt <sup>b</sup>					Interaktion:	0,027
Männer					0,59 [0,14; 2,48]	0,475
Frauen					3,87 [1,68; 8,90]	0,001
a: Vergleichsarm: jeweils unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie						
b: eigene Berechnung; Metaanalyse mit festem Effekt						
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; vs.: versus						

## **Nebenwirkungen**

### ***Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes***

Für den Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter.

Für Patientinnen und Patienten  $\geq 50$  Jahren zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von BIC/FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bestehenden Therapie. Für Patientinnen und Patienten  $< 50$  Jahren wird kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet.

### ***Harnwegsinfektion***

Für den Endpunkt Harnwegsinfektion zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht.

Für Frauen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von BIC/FTC/TAF gegenüber der Fortführung der bestehenden Therapie. Der Großteil der Information stammt aus Studien mit hohem Verzerrungspotenzial (Studien 1878 und 1961). Daraus ergibt sich für Frauen ein Hinweis auf einen höheren Schaden von BIC/FTC/TAF gegenüber der Fortführung der bestehenden Therapie.

Für Männer zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für Männer ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von BIC/FTC/TAF gegenüber der Fortführung der bestehenden Therapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist daher nicht belegt.

## **Interpretation der Subgruppenergebnisse**

In der vorliegenden Datensituation wird das Merkmal Geschlecht als relevantes Subgruppenmerkmal erachtet, da ein erhöhtes Risiko für Frauen aufgrund des höheren Basisrisikos für Harnwegsinfektionen inhaltlich plausibel ist. Aus diesem Grund werden die Ergebnisse für die Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Die Effektmodifikation durch das Merkmal Alter wird im Folgenden nicht weiter betrachtet.

### **2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [8].

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



### **2.4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene**

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4.2.3 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 27).

#### **Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen**

Nicht für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte geht aus dem Dossier hervor, ob sie nicht schwer / nicht schwerwiegend oder schwer / schwerwiegend sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung nachfolgend begründet.

#### ***Spezifisches UE: Harnwegsinfektion***

Das spezifische UE Harnwegsinfektion wird der Endpunktkategorie nicht schwer / nicht schwerwiegend zugeordnet, da es sich in den Studien 1844, 1878 und 1961 bei keinem der aufgetretenen Ereignisse um ein schweres UE (Grad 3–4) oder SUE handelte.

Tabelle 27: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie<sup>a</sup> (vorbehandelte Erwachsene)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie Ereignisanteil (%) bzw. MD Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>b</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>c</sup>
<b>Mortalität</b>		
Gesamt mortalität	0–0,7 % vs. 0–0,4 % RR: 1,33 [0,30; 5,94]; p = 0,708	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Morbidität</b>		
AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C)	0 % vs. 0 % RR: –	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
ergänzend dargestellt:		
virologisches Ansprechen <sup>d</sup>	92,1–95,7 % vs. 88,9–95,3 % RR: 1,01 [0,98; 1,04]; p = 0,532	
virologisches Versagen <sup>d</sup>	1,1–1,7 % vs. 0,4–1,7 % RR: 1,20 [0,52; 2,75]; p = 0,672	
CD4-Zellzahl / µl	–25 bis 31 vs. 0–19 MD: – <sup>e</sup>	
HIV-Symptomatik (HIV-SI <sup>f</sup> ) Symptom Bother Score	k. A.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Fatigue oder Energieverlust	0 vs. 0 MD: 0,00 [–0,15; 0,15]; p > 0,999	
Fieber, Schüttelfrost oder Schweißausbrüche	0 vs. 0 MD: 0,00 [–0,12; 0,12]; p > 0,999	
Schwindelgefühl oder Benommenheit	0 vs. 0 MD: 0,00 [–0,11; 0,11]; p > 0,999	
Schmerzen, Taubheit oder Kribbeln in den Händen oder Füßen	0 vs. 0 MD: 0,00 [–0,14; 0,14]; p > 0,999	
Gedächtnisprobleme	0 vs. 0 MD: 0,00 [–0,12; 0,12]; p > 0,999	
Übelkeit oder Erbrechen	0 vs. 0 MD: 0,00 [–0,09; 0,09]; p > 0,999	
Diarrhö oder loser Stuhlgang	0 vs. 0 MD: 0,00 [–0,12; 0,12]; p > 0,999	
Gefühl der Traurigkeit, Niedergeschlagenheit oder Depression	0 vs. 0 MD: 0,00 [–0,14; 0,14]; p > 0,999	
Gefühl der Nervosität oder Angst	0 vs. 0 MD: 0,00 [–0,13; 0,13]; p > 0,999	

(Fortsetzung)

Tabelle 27: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie<sup>a</sup> (vorbehandelte Erwachsene) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie Ereignisanteil (%) bzw. MD Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>b</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>c</sup>
Schwierigkeiten beim Einschlafen oder Durchschlafen	0 vs. 0 MD: 0,00 [-0,15; 0,15]; p > 0,999	
Hautprobleme, z. B. Hautausschlag, Trockenheit oder Juckreiz	0 vs. 0 MD: 0,00 [-0,14; 0,14]; p > 0,999	
Husten oder Atemprobleme	0 vs. 0 MD: 0,00 [-0,13; 0,13]; p > 0,999	
Kopfschmerzen	0 vs. 0 MD: 0,00 [-0,12; 0,12]; p > 0,999	
Appetitlosigkeit oder verändertes Geschmackempfinden	0 vs. 0 MD: 0,00 [-0,10; 0,10]; p > 0,999	
Blähungen, Schmerzen oder Luft im Bauch	0 vs. 0 MD: 0,00 [-0,13; 0,13]; p > 0,999	
Muskel- oder Gelenkschmerzen	0 vs. 0 MD: 0,00 [-0,14; 0,14]; p > 0,999	
Probleme beim Sex, z. B. Verlust des Interesses oder fehlende Befriedigung	0 vs. 0 MD: 0,00 [-0,14; 0,14]; p > 0,999	
verändertes Aussehen des Körpers, z. B. Fetteinlagerungen oder Gewichtszunahme	0 vs. 0 MD: 0,00 [-0,15; 0,15]; p > 0,999	
Probleme mit Gewichtsverlust oder Wasting-Syndrom	0 vs. 0 MD: 0,00 [-0,11; 0,11]; p > 0,999	
Haarausfall oder verändertes Aussehen der Haare	0 vs. 0 MD: 0,00 [-0,10; 0,10]; p > 0,999	
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
SF-36v2 <sup>f</sup>		
PCS	-0,8 bis -0,2 vs. 0,2 bis 0,4 MD: -0,81 [-1,55; -0,08]; p = 0,030 Hedges' g: -0,13 [-0,25; -0,01] <sup>g</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
MCS	0,6 bis 0,8 vs. -0,6 bis 0,8 MD: 1,54 [-0,48; 1,56]; p = 0,302	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 27: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie<sup>a</sup> (vorbehandelte Erwachsene) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie Ereignisanteil (%) bzw. MD Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>b</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>c</sup>
<b>Nebenwirkungen</b>		
SUEs	3,0–5,9 % vs. 3,4–7,8 % RR: 0,78 [0,52, 1,17]; p = 0,223	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs (Grad 3–4 <sup>h</sup> )	4,5–5,7 % vs. 3,6–6,3 % RR: 0,95 [0,62; 1,45]; p = 0,812	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	0–2,1 % vs. 0,3–0,7 % RR: 2,65 [0,71, 9,93]; p = 0,148	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	17,5–30,0 % vs. 12,7–24,2 % RR: 1,27 [1,06; 1,52]; RR: 0,79 [0,66; 0,94] <sup>i</sup> ; p = 0,010	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ höherer / geringerer Schaden nicht belegt <sup>j</sup>
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	8,1–15,6 % vs. 6,3–14,9 % RR: 1,30 [0,99; 1,71]; p = 0,062	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Erkrankungen des Nervensystems	10,3–23,8 % vs. 9,4–18,1 % RR: – <sup>e</sup>	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Harnwegsinfektion		
Geschlecht		
Männer	0,4–0,8 % vs. 0,9–1,2 % RR: 0,59 [0,14; 2,48]; p = 0,475	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Frauen	6,8–12,8 vs. 0–6,9 % RR: 3,87 [1,68; 8,90] RR: 0,26 [0,11; 0,60] <sup>i</sup> ; p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen $KI_o \leq 0,80$ höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
psychiatrische Erkrankungen	3,4–13,4 % vs. 0,4–16,0 % RR: – <sup>e</sup>	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 27: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie<sup>a</sup> (vorbehandelte Erwachsene) (Fortsetzung)

<p>a: Fortführung der bestehenden Therapie  b: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt  c: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI<sub>o</sub>)  d: Auswertung gemäß FDA-Snapshot-Algorithmus  e: Aufgrund heterogener Datenlage keine Angabe eines gemeinsamen Effektschätzers. Da die Effekte nicht gleichgerichtet sind, wird kein Zusatznutzen abgeleitet.  f: Endpunkt in Studie 1961 nicht erhoben  g: Liegt das KI für das Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert.  h: Einteilung basiert auf der „Gilead Sciences Grading Scale for Severity of Adverse Events and Laboratory Abnormalities“  i: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens  j: Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig.  AIDS: Acquired immune Deficiency Syndrome; BIC: Bictegravir; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; FTC: Emtricitabin; HIV: humanes Immundefizienzvirus; HIV-SI: HIV Symptom Index;  k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall, KI<sub>o</sub>: obere Grenze des Konfidenzintervalls; MCS: mentaler Summenscore; MD: Mittelwertdifferenz; PCS: körperlicher Summenscore; RR: relatives Risiko;  SF-36v2: Short Form-36 Health Survey Version 2; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis;  TAF: Tenofoviralfenamid; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>
---

### 2.4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 28 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 28: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie<sup>a</sup> (vorbehandelte Erwachsene)

Positive Effekte	Negative Effekte
–	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Harnwegsinfektion <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Geschlecht (Frauen): Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich</li> </ul> </li> </ul>
<p>a: Fortführung der bisherigen Therapie  BIC: Bictegravir; FTC: Emtricitabin; TAF: Tenofoviralfenamid; vs.: versus</p>	

In der Gesamtschau zeigt sich auf der Seite der negativen Effekte nur für Frauen ein Hinweis auf einen höheren Schaden mit dem Ausmaß beträchtlich durch BIC/FTC/TAF im Vergleich zum Fortführen der bisherigen Therapie.

Zusammenfassend ergibt sich für vorbehandelte, HIV-1-infizierte<sup>3</sup> Frauen ohne Umstellungsindikation ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen. Für vorbehandelte, HIV-1-infizierte<sup>3</sup> Männer ohne Umstellungsindikation ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für vorbehandelte HIV-1-infizierte<sup>3</sup> Erwachsene mit Umstellungsindikation liegen keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vor. Für diese Population ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### 2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien

##### Studie 1844

Gilead. A phase 3, randomized, double-blind study to evaluate the safety and efficacy of switching from a regimen of dolutegravir and ABC/3TC, or a fixed dose combination (FDC) of ABC/DTG/3TC to a FDC of GS-9883/F/TAF in HIV-1 infected subjects who are virologically suppressed: study GS-US-380-1844; clinical study protocol [unveröffentlicht]. 2016.

Gilead. A phase 3, randomized, double-blind study to evaluate the safety and efficacy of switching from a regimen of dolutegravir and ABC/3TC, or a fixed dose combination (FDC) of ABC/DTG/3TC to a FDC of GS-9883/F/TAF in HIV-1 infected subjects who are virologically suppressed: study GS-US-380-1844; interim week 48 clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.

Gilead. A phase 3, randomized, double-blind study to evaluate the safety and efficacy of switching from a regimen of dolutegravir and ABC/3TC, or a fixed dose combination (FDC) of ABC/DTG/3TC to a FDC of GS-9883/F/TAF in HIV-1 infected subjects who are virologically suppressed: study GS-US-380-1844; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2017.

Gilead. A phase 3, randomized, double-blind study to evaluate the safety and efficacy of switching from a regimen of dolutegravir and ABC/3TC, or a fixed dose combination (FDC) of ABC/DTG/3TC to a FDC of GS-9883/F/TAF in HIV-1 infected subjects who are virologically suppressed: study GS-US-380-1844; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.

Gilead Science. A phase 3, randomized, double-blind study to evaluate the safety and efficacy of switching from a regimen of dolutegravir and ABC/3TC, or a fixed dose combination (FDC) of ABC/DTG/3TC to a FDC of GS-9883/F/TAF in HIV-1 infected subjects who are virologically suppressed [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 20.07.2018].

URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2015-004025-14](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004025-14).

---

<sup>3</sup> Bei dem HI-Virus dürfen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir nachgewiesen worden sein.

Gilead Sciences. Safety and efficacy of switching from dolutegravir and ABC/3TC or ABC/DTG/3TC to B/F/TAF in HIV-1 infected adults WHO are virologically suppressed: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 21.11.2017 [Zugriff: 20.07.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02603120>.

Molina JM, Ward D, Brar I, Mills A, Stellbrink HJ, Lopez-Cortes L et al. Switching to fixed-dose bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide from dolutegravir plus abacavir and lamivudine in virologically suppressed adults with HIV-1: 48 week results of a randomised, double-blind, multicentre, active-controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV* 2018; 5(7): e357-e365.

### **Studie 1878**

Daar ES, DeJesus E, Ruane P, Crofoot G, Oguchi G, Creticos C et al. Efficacy and safety of switching to fixed-dose bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide from boosted protease inhibitor-based regimens in virologically suppressed adults with HIV-1: 48 week results of a randomised, open-label, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV* 2018; 5(7): e347-e356.

Gilead. A phase 3, randomized, open-label study to evaluate the safety and efficacy of switching from regimens consisting of boosted atazanavir or darunavir plus either emtricitabine/tenofovir or abacavir/lamivudine to GS-9883/emtricitabine/tenofovir alafenamide in virologically suppressed HIV-1 infected adults: study GS-US-380-1878; clinical study protocol [unveröffentlicht]. 2016.

Gilead. A phase 3, randomized, open-label study to evaluate the safety and efficacy of switching from regimens consisting of boosted atazanavir or darunavir plus either emtricitabine/tenofovir or abacavir/lamivudine to GS-9883/emtricitabine/tenofovir alafenamide in virologically suppressed HIV-1 infected adults: study GS-US-380-1878; interim week 48 clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.

Gilead. A phase 3, randomized, open-label study to evaluate the safety and efficacy of switching from regimens consisting of boosted atazanavir or darunavir plus either emtricitabine/tenofovir or abacavir/lamivudine to GS-9883/emtricitabine/tenofovir alafenamide in virologically suppressed HIV-1 infected adults: study GS-US-380-1878; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2017.

Gilead. A phase 3, randomized, open-label study to evaluate the safety and efficacy of switching from regimens consisting of boosted atazanavir or darunavir plus either emtricitabine/tenofovir or abacavir/lamivudine to GS-9883/emtricitabine/tenofovir alafenamide in virologically suppressed HIV-1 infected adults: study GS-US-380-1878; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.

Gilead Sciences. Safety and efficacy of switching from regimens consisting of boosted atazanavir or darunavir plus either emtricitabine/tenofovir or abacavir/lamivudine to bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide in virologically suppressed HIV-1 infected adults: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 05.06.2018 [Zugriff: 20.07.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02603107>.

Gilead Sciences. A Phase 3, randomized, open-label study to evaluate the safety and efficacy of switching from regimens consisting of boosted atazanavir or darunavir plus either emtricitabine/tenofovir or abacavir/lamivudine to GS-9883/emtricitabine/tenofovir alafenamide in virologically suppressed HIV-1 infected adults [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 20.07.2018]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2015-004011-20](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004011-20).

Gilead Sciences. Safety and efficacy of switching from regimens consisting of boosted atazanavir or darunavir plus either emtricitabine/tenofovir or abacavir/lamivudine to bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide in virologically suppressed HIV-1 infected adults: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 05.06. 2018 [Zugriff: 20.07.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02603107>.

### **Studie 1961**

Gilead. A phase 3, randomized, open label study to evaluate the safety and efficacy of switching to a fixed dose combination (FDC) of GS-9883/emtricitabine/tenofovir alafenamide (GS-9883/F/TAF) from elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (E/C/F/TAF), elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (E/C/F/TDF) or atazanavir + ritonavir + emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (ATV+RTV+FTC/TDF) in virologically suppressed HIV-1 infected women: study GS-US-380-1961; clinical study protocol [unveröffentlicht]. 2016.

Gilead. A phase 3, randomized, open label study to evaluate the safety and efficacy of switching to a fixed dose combination (FDC) of GS-9883/emtricitabine/tenofovir alafenamide (GS-9883/F/TAF) from elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (E/C/F/TAF), elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (E/C/F/TDF) or atazanavir + ritonavir + emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (ATV+RTV+FTC/TDF) in virologically suppressed HIV-1 infected women: study GS-US-380-1961; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2017.

Gilead. A phase 3, randomized, open label study to evaluate the safety and efficacy of switching to a fixed dose combination (FDC) of GS-9883/emtricitabine/tenofovir alafenamide (GS-9883/F/TAF) from elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (E/C/F/TAF), elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (E/C/F/TDF) or atazanavir + ritonavir + emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (ATV+RTV+FTC/TDF) in virologically suppressed HIV-1 infected women: study GS-US-380-1961; interim week 48 clinical study report [unveröffentlicht]. 2018.



Gilead. A phase 3, randomized, open label study to evaluate the safety and efficacy of switching to a fixed dose combination (FDC) of GS-9883/emtricitabine/tenofovir alafenamide (GS-9883/F/TAF) from elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (E/C/F/TAF), elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (E/C/F/TDF) or atazanavir + ritonavir + emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (ATV+RTV+FTC/TDF) in virologically suppressed HIV-1 infected women: study GS-US-380-1961; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.

Gilead Sciences. Safety and efficacy of switching to a FDC of B/F/TAF from E/C/F/TAF, E/C/F/TDF, or ATV+RTV+FTC/TDF in virologically suppressed HIV-1 infected women: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 27.02.2018 [Zugriff: 20.07.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02652624>.

## 2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 29 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von BIC/FTC/TAF im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 29: BIC/FTC/TAF – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	therapienaive Erwachsene, die mit dem HIV-1 infiziert sind <sup>b</sup>	Rilpivirin oder <b>Dolutegravir</b> jeweils in Kombination mit 2 Nukleosid-/Nukleotidanaloga ( <b>Tenofovir</b> disoproxil/ <b>alafenamid plus Emtricitabin</b> oder <b>Abacavir plus Lamivudin</b> )	Zusatznutzen nicht belegt
2	vorbehandelte Erwachsene, die mit dem HIV-1 infiziert sind <sup>b</sup>	eine individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen	Zusatznutzen nicht belegt
	mit Umstellungsindikation		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Frauen: Hinweis auf einen geringeren Nutzen</li> <li>▪ Männer: Zusatznutzen nicht belegt</li> </ul>
	ohne Umstellungsindikation		
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert.</p> <p>b: Bei dem HI-Virus dürfen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der Integraseinhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir nachgewiesen worden sein.</p> <p>BIC: Bictegravir, FTC: Emtricitabin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TAF: Tenofoviralafenamid</p>			

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

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für HIV-1-infizierte therapienaive Patientinnen und Patienten einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen beansprucht. Für vorbehandelte HIV-1-infizierte Patientinnen und Patienten beansprucht der pU keinen Zusatznutzen.

## **2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers**

### **2.6.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)**

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

In der Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie folgt der pU der Festlegung des G-BA.

### **2.6.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)**

#### **2.6.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien**

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiaauswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von BIC/FTC/TAF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen, die mit dem HIV-1 infiziert sind. Bei dem HI-Virus dürfen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der Integraseinhibitoren, FTC oder Tenofovir nachgewiesen worden sein. Die Bewertung soll bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf der Basis von RCTs erfolgen.

Innerhalb des Anwendungsgebiets unterscheidet der pU zwischen den Teilpopulationen der therapienaiven und vorbehandelten Patientinnen und Patienten, und stellt ihnen jeweils die zugehörige in Abschnitt 2.2 dargestellte zweckmäßige Vergleichstherapie gegenüber (siehe Tabelle 4). Die Teilpopulation der therapienaiven Patientinnen und Patienten entspricht der Fragestellung 1, die Teilpopulation der vorbehandelten Patientinnen und Patienten der Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenbewertung.

Der pU differenziert zudem in der vorbehandelten Teilpopulation zwischen Patientinnen und Patienten mit Umstellungsindikation und ohne Umstellungsindikation.

- Für Patientinnen und Patienten mit Umstellungsindikation operationalisiert der pU die zweckmäßige Vergleichstherapie als ein Wechsel auf eine individuelle Therapie ART in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen, aufgrund eines virologischen

Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.

- Für Patientinnen und Patienten, bei denen keine Umstellungsindikation vorliegt, operationalisiert er die zweckmäßige Vergleichstherapie als unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie.

Die Fragestellung des pU sowie die vom pU genannten Ein- und Ausschlusskriterien sind angemessen.

### **2.6.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse**

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

#### **Verzerrungsaspekte**

Die Methodik des pU zur Bewertung von Verzerrungsaspekten befindet sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCTs. Er bezieht sich für die Analyse des Verzerrungspotenzials auf die vorgegebenen Kriterien der Bewertungsbogen zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte. Dieser Methodik wird gefolgt.

#### **Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte**

Die Methodik des pU zur Darstellung von Studiendesign und zu Patientencharakteristika sowie zur Auswahl der Endpunkte für die Bewertung befindet sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

#### ***Studiendesign***

Der pU gibt an, die von ihm eingeschlossenen RCTs gemäß den Anforderungen des Consolidated-Standards-of-Reporting-Trials(CONSORT)-Statements (Items 2b bis 14 inklusive Patientenflussdiagramm) darzustellen. Diese Angabe ist zutreffend.

#### ***Patientencharakteristika***

Der pU führt die Merkmale auf, anhand derer er die Patientinnen und Patienten in den eingeschlossenen Studien charakterisiert. Diese Merkmale gewährleisten eine ausführliche Charakterisierung der Studienpopulationen. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden nur diejenigen Patientencharakteristika dargestellt, die für die Bewertung von Bedeutung sind.

### ***Endpunkte***

Der pU beschreibt in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.5.2) die von ihm betrachteten Endpunkte und stellt aus seiner Sicht ihre Patientenrelevanz dar.

Die abschließende Auswahl der relevanten Endpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt unter Berücksichtigung von Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung und ist in Abschnitt 2.6.2.4.3 erläutert.

### **Statistische Methodik (Metaanalysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)**

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Metaanalysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich für beide Fragestellungen in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.5.2 bis 4.2.5.6) des Dossiers.

Der pU verweist bei binären und stetigen Endpunkten bezüglich der Methodik der Analysen auf das Cochrane-Handbuch, ohne konkrete Angaben zu den von ihm verwendeten Analysearten zu machen. Der alleinige Verweis des pU ist daher unzureichend. Für stetige Endpunkte werden in der Nutzenbewertung die Ergebnisse der Varianzanalyse (ANOVA) mit Last-Observation-carried-forward(LOCF)-Ersetzung dargestellt. Für zusätzliche Berechnungen bei binären Endpunkten werden asymptotische Schätzungen verwendet. Liegen in einem Behandlungsarm keine Ereignisse vor, werden die Effektschätzung des RR und das zugehörige Konfidenzintervall mit einer Stetigkeitskorrektur von 0,5 in beiden Behandlungsarmen erstellt.

Bei binären Variablen, bei denen Ereignisse bei  $\leq 1\%$  der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Behandlungsarm auftrat, zieht der pU das POR für die Ableitung des Zusatznutzens heran. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Das POR bietet nur in bestimmten Situationen eine gute Approximation des relativen Risikos. Basierend auf den Untersuchungen von Brockhaus et al. [14] wurde das POR bei seltenen Ereignissen ( $\leq 1\%$ ) als Schätzer für das relative Risiko nur dann verwendet, wenn das beobachtete POR in Abhängigkeit vom jeweiligen Gruppengrößenverhältnis und einer 1,1-fachen tolerierten Abweichung zwischen den in der Publikation in Tabelle III angegebenen maximalen Effektstärken lag.

Der pU zieht für die Bewertung des Zusatznutzens bei den Endpunkten Symptomatik (HIV-SI) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2) Responderanalysen heran. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird abweichend davon die mittlere Veränderung zu Woche 48 im Vergleich zu Studienbeginn dargestellt (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3). Für den Endpunkt Symptomatik (HIV-SI) wird dabei zusätzlich die Mittelwertdifferenz asymptotisch berechnet.

### ***Metaanalysen***

Der pU beschreibt in Abschnitt 4.2.5.3 in Modul 4 A des Dossiers die statistische Methodik zur Berechnung von Effektschätzern, zur Durchführung von Metaanalysen und zum Umgang mit Heterogenität.

*Fragestellung 1 (therapienaive Erwachsene)*

Der pU verzichtet auf eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse und stellt die beiden eingeschlossenen Studien qualitativ gegenüber. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt, die Einzelergebnisse der Studien 1489 und 1490 werden metaanalytisch zusammengefasst. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird hierfür ein Modell mit festem Effekt verwendet. Heterogenitätsbetrachtungen zwischen den Studien erfolgen unter Verwendung des Q-Tests, sowie der I<sup>2</sup>-Statistik. Bei Endpunkten mit relevanter Heterogenität zwischen den Studien werden die Effektschätzungen nicht gepoolt, sondern die Ergebnisse qualitativ betrachtet.

*Fragestellung 2 (vorbehandelte Erwachsene)*

Der pU wählt für die Fragestellung ein Modell mit zufälligen Effekten nach DerSimonian and Laird [15]. Dieser Methodik wird nicht gefolgt [8]. Für die Nutzenbewertung werden eigene Metaanalysen mit festem Effekt durchgeführt. Der vom pU dargestellten Methodik zur Bewertung der Heterogenität wird gefolgt.

***Sensitivitätsanalysen***

Das Dossier enthält in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.5.4) Angaben zu der für Sensitivitätsanalysen eingesetzten Methodik und dazu, für welche Faktoren Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse durchgeführt wurden. Dieser Methodik und dieser Auswahl der Faktoren wird gefolgt.

***Subgruppen / Effektmodifikatoren****Fragestellung 1 (therapienaive Erwachsene)*

Der pU nutzt zur Identifikation von Effektmodifikationen den Q-Test. Diesen Test auf Interaktion führte der pU separat für jede Studie durch. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt, da in der Nutzenbewertung die eingeschlossenen Studien 1489 und 1490 gemeinsam betrachtet werden. Hierzu wurde daher eine studienübergreifende Bewertung der Heterogenität mittels Q-Test vorgenommen, wenn für beide Studien jeweils eine zum Niveau von 0,2 signifikante Effektmodifikation vorliegt.

*Fragestellung 2 (vorbehandelte Erwachsene)*

Der pU nutzt für den Nachweis der Interaktion den p-Wert (Q-Test) aus einer Metaanalyse mit zufälligen Effekten. Da die eingeschlossenen Studien als hinreichend ähnlich angesehen werden, wird in der vorliegenden Nutzenbewertung zur Betrachtung der Interaktion der Q-Test basierend auf einem Modell mit festem Effekt verwendet.

Die vom pU vorgelegten Subgruppenanalysen einschließlich der berücksichtigten potenziellen Effektmodifikatoren werden in Abschnitt 2.6.2.4.3 kommentiert.

***Indirekte Vergleiche***

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

### 2.6.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

#### 2.6.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

#### **Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

Der pU führte eine gemeinsame Informationsbeschaffung für die Fragestellungen 1 und 2 durch. Die Selektion entsprechend der Teilpopulationen der therapienaiven und vorbehandelten Erwachsenen mit HIV-1-Infektion erfolgte getrennt.

#### *Studienliste des pU*

Es gibt keinen Hinweis darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

#### *Bibliografische Recherche*

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

#### *Suche in Studienregistern*

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

#### *Zusammenfassung*

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Es wurden keine weiteren relevanten Studien zu BIC/FTC/TAF sowohl für therapienaive (Fragestellung 1) als auch vorbehandelte Patientinnen und Patienten (Fragestellung 2) im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert.

### 2.6.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

#### **Fragestellung 1 (therapienaive Erwachsene)**

Für terapienaive Erwachsene identifiziert der pU zur Bewertung des Zusatznutzens von BIC/FTC/TAF 2 direkt vergleichende RCTs. Die Studie 1489 untersucht einen Vergleich von BIC/FTC/TAF gegenüber ABC/DTG/3TC. Die Studie 1490 untersucht einen Vergleich von BIC/FTC/TAF gegenüber DTG + FTC/TAF. Eine Beschreibung der Studien und der Studienpopulation findet sich in Abschnitt 2.3.1.

Der pU fasst die Ergebnisse beider Studien nicht metaanalytisch zusammen, sondern stellt die Ergebnisse qualitativ einander gegenüber. Dieses Vorgehen begründet der pU mit den unterschiedlichen eingesetzten Wirkstoffkombinationen im Vergleichsarm in den beiden Studien (Studie 1489: ABC/DTG/3TC, Studie 1490: DTG + FTC/TAF).

In Übereinstimmung mit dem pU werden die Studien 1489 und 1490 für terapienaive Erwachsene in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Abweichend vom Vorgehen des pU werden allerdings die Ergebnisse der Studien 1489 und 1490, sofern sinnvoll, metaanalytisch zusammengefasst, da die eingesetzten Wirkstoffkombinationen im Vergleichsarm jeweils der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen.

#### **Fragestellung 2 (vorbehandelte Erwachsene)**

Für vorbehandelte Erwachsene identifiziert der pU die RCTs 1844, 1878 und 1961. In den 3 Studien wurde BIC/FTC/TAF mit der Fortführung einer bestehenden ART verglichen. In der Studie 1844 bestand die Fortführung der bisherigen Therapie aus ABC/DTG/3TC, in der Studie 1878 aus 1 bPI (DRV/c, DRV/r, ATV/c oder ATV/r) plus FTC/TDF bzw. ABC/3TC. In der Studie 1961 erhielten die Patientinnen im Vergleichsarm während des Studienzeitraums weiterhin eine Therapie mit EVG/COBI/FTC/TAF, EVG/COBI/FTC/TDF oder ATV/r + FTC/TDF. Eine Beschreibung der Studien und der Studienpopulation findet sich in Abschnitt 2.4.1.

Der pU stellt die Ergebnisse der Studien 1844, 1878 und 1961 vollumfänglich dar, zieht diese jedoch nicht zur Ableitung des Zusatznutzens von BIC/FTC/TAF bei vorbehandelten Patientinnen und Patienten ohne Umstellungsindikation heran. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Alle 3 vom pU vorgelegten Studien werden für die Nutzenbewertung bei vorbehandelten Erwachsenen ohne Umstellungsindikation herangezogen. Zur Begründung siehe Abschnitt 2.6.2.4.1.

## **2.6.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

### **2.6.2.4.1 Studiendesign und Population**

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.1) des Dossiers.

Die Angaben des pU zum Design aller vorgelegten Studien und zu den Patientencharakteristika sind weitgehend ausreichend. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind in Tabelle 8 und Tabelle 20 nur diejenigen Patientencharakteristika dargestellt, die für die Bewertung von Bedeutung sind. Ergänzt wurden die Charakteristika der vorbehandelten Patientinnen und Patienten durch die Angabe Zeit seit der HIV-Diagnose.

### **Relevanz der Studien 1844, 1878 und 1961 für Fragestellung 2**

In den Studien 1844, 1878 und 1961 wurde im Vergleichsarm die individuell vor Studienbeginn bestehende Therapie fortgeführt. Der pU argumentiert, dass bei den in die Studien eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine Umstellungsindikation vorgelegen habe. Daher sei die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt und die Studien somit nicht für die Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen. Der pU beschreibt zunächst allgemein, dass bei Studien, in denen die Vergleichstherapie in dem Fortführen der bisherigen Therapie besteht (wie in den Studien 1844, 1878 und 1961), davon auszugehen sei, dass die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten keine medizinische Umstellungsindikation aufweisen. Eine Umstellungsindikation sei auch aufgrund der Tatsache auszuschließen, dass die in die Studien eingeschlossenen Patientinnen und Patienten bereits virologisch supprimiert sind. Allerdings lasse sich bereits die Teilnahme an einer Studie als patientenseitiger Umstellungswunsch interpretieren. In den eingeschlossenen Studien werde der Patientenwunsch nach einer Therapieumstellung zudem durch patientenberichtete Symptomatik gestützt. Daher schätzt der pU die Studien als für die Nutzenbewertung nicht relevant ein. Dieser Einschätzung wird nicht gefolgt. Die Studien 1844, 1878 und 1961 sind für die Nutzenbewertung relevant und werden für die Ableitung des Zusatznutzens bei vorbehandelten Patientinnen und Patienten ohne Umstellungsindikation herangezogen. Dies wird im Folgenden erläutert.

### ***Kommentar zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie***

In die Studien 1844, 1878 und 1961 wurden virologisch supprimierte Erwachsene eingeschlossen, die sich seit mindestens 3 Monaten (Studien 1844, 1961) bzw. 6 Monaten (Studie 1878) auf einer stabilen ART befanden. Die Patientinnen und Patienten wurden jeweils entweder in den BIC/FTC/TAF-Arm oder in den Arm mit Fortführung der bestehenden Therapie randomisiert.

Nur unter der Voraussetzung, dass bei den Patientinnen und Patienten in den Studien 1844, 1878 und 1961 keine Umstellungsindikation vorlag, wird das Fortführen der bisherigen Therapie im Vergleichsarm als adäquate Operationalisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (individuelle ART) angesehen. Ob eine Umstellungsindikation vorliegt



oder nicht, wird insbesondere aus virologischen Gründen und aufgrund von Nebenwirkungen abgeleitet (z. B. [16]). Dies geht auch aus der Formulierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA hervor, der als Gründe für einen Therapiewechsel insbesondere virologisches Versagen sowie Nebenwirkungen anführt (siehe Abschnitt 2.2). Demzufolge werden nachfolgend für die Überprüfung der Eignung der Studien 1844, 1878 und 1961 die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten insbesondere hinsichtlich ihres virologischen Ansprechens / Versagens zu Studienbeginn und hinsichtlich aufgetretener Nebenwirkungen vor Studienbeginn betrachtet.

#### *Virologisches Ansprechen / Versagen*

In den Studien 1844, 1878 und 1961 mussten die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt des Screenings über mindestens 3 (Studien 1844, 1961) bzw. 6 aufeinanderfolgende Monate (Studie 1878) virologisch supprimiert sein ( $< 50$  HIV-1-RNA-Kopien/ml). Zu Studienbeginn wiesen je nach Studie zwischen 0,6 % (Studie 1961) und 2,6 % der Patientinnen und Patienten (Studie 1878) eine Viruslast  $\geq 50$  HIV-1-RNA-Kopien/ml auf (siehe Tabelle 20). Dieser geringe Anteil stellt die Charakterisierung der Studienpopulationen als Patientinnen und Patienten ohne Umstellungsindikation nicht infrage.

#### *Bestehende Nebenwirkungen als Umstellungsindikation*

Der pU argumentiert, dass bei den in die Studien 1844 und 1878 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine Umstellungsindikation aufgrund von patientenberichteter Symptomatik vorgelegen habe. Er stuft bei vorbehandelten und virologisch supprimierten Patientinnen und Patienten die über den HIV-SI erhobenen Symptome als Nebenwirkungen ein. Er zieht den Symptom Bother Score zu den Einzelitems des HIV-SI zum Zeitpunkt des Screenings heran und argumentiert, dass zu Beginn der Studien 1878 und 1844 für einen erheblichen Anteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine Umstellungsindikation aufgrund von als störend empfundener Nebenwirkungen bestanden habe. In den Studien 1844 und 1878 seien dies jeweils mehr als 35 % der Patientinnen und Patienten gewesen. Durch das Fortführen der bestehenden Therapie im Vergleichsarm sei daher die zweckmäßige Vergleichstherapie in den Studien 1844 und 1878 nicht umgesetzt. In der Studie 1961 wurde der HIV-SI zwar nicht erhoben, der pU geht aber davon aus, dass auch für die Patientinnen in dieser Studie eine Umstellungsindikation vorlag.

Das Argument des pU ist nicht sachgerecht. Der Symptom Bother Score fasst für jedes Einzelitem des HIV-SI den Anteil der Patientinnen und Patienten zusammen, der sich durch ein bestehendes Symptom ein wenig beeinträchtigt („it bothers a little“), beeinträchtigt („it bothers“) oder sehr beeinträchtigt („it bothers a lot“) fühlt. Zwar können Nebenwirkungen einer ART eine Umstellung des Therapieregimes erforderlich machen. Grundsätzlich ist bei bestehenden Nebenwirkungen allerdings individuell abzuwägen, ob hierdurch eine Therapieumstellung tatsächlich indiziert ist, da diese auch mit Nachteilen für Patientinnen und Patienten verbunden sein kann (siehe unten). In den Studien 1844 und 1878 fühlte sich der überwiegende Teil der Patientinnen und Patienten mit durch den HIV-SI erfassten Symptomen

durch diese zu Studienbeginn allerdings nur geringfügig beeinträchtigt („it bothers a little“). Für diese Patientinnen und Patienten ist daher nicht zwangsläufig eine Umstellung der Therapie aufgrund von Nebenwirkungen indiziert. Bei Patientinnen und Patienten, die sich durch ein Symptom sehr beeinträchtigt fühlen, wäre die Fortführung der bestehenden Therapie nicht sinnvoll und entspräche nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der Anteil an Patientinnen und Patienten, der sich durch bestehende Symptome sehr beeinträchtigt fühlt („it bothers a lot“) und für den eine Umstellungsindikation anzunehmen ist, lag bei allen abgefragten Symptomen deutlich unter 20 %.

Zudem war der Anteil an Patientinnen und Patienten in den Studien 1844, 1878 und 1961, die aufgrund von UEs die Behandlung abbrechen, mit nur maximal etwa 2 % (BIC/FTC/TAF-Arm der Studie 1844) gering. Somit ist nicht davon auszugehen, dass bei einem relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten (> 20 %) zu Studienbeginn eine Umstellungsindikation aufgrund von Nebenwirkungen vorlag. Die Studien 1844, 1878 und 1961 können somit zur Bewertung des Zusatznutzens bei vorbehandelten HIV-1-infizierten Erwachsenen ohne Umstellungsindikation herangezogen werden.

Es ist dennoch fraglich, inwiefern eine Umstellung einer ART ohne medizinische Notwendigkeit praxisrelevant und medizinisch sinnvoll ist. Ein Therapiewechsel in der Versorgungspraxis ist insbesondere notwendig bei virologischem Versagen oder beim Auftreten von relevanten (beeinträchtigenden) Nebenwirkungen (siehe beispielsweise [16]). Dies ist auch dadurch begründet, dass ein Therapiewechsel auch mit Nachteilen für die Patientinnen und Patienten verbunden sein kann. Beispielsweise kann es zu einem Verlust des virologischen Ansprechens kommen, oder Häufigkeit und Schweregrad von Nebenwirkungen können zunehmen [17].

#### *Studienteilnahme als patientenseitiger Umstellungswunsch*

Der pU argumentiert, dass bei vorbehandelten Patientinnen und Patienten, die an Studien zum Vergleich einer neuen ART mit der Fortführung der bestehenden Therapie teilnehmen, zwar keine medizinische Umstellungsindikation bestehe. Die Teilnahme an solchen Studien könne allerdings potenziell als patientenseitiger Umstellungswunsch bzw. grundsätzliches Interesse an einer Therapieumstellung gewertet werden, was wiederum einer Umstellungsindikation entspreche. Der G-BA habe ebenfalls im Beschluss zu Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil den Patientenwunsch für eine Therapieumstellung als Umstellungsindikation gewertet [18].

Der Argumentation des pU wird nicht gefolgt. Es ist richtig, dass ein expliziter Umstellungswunsch Grund für die Studienteilnahme sein kann. Das heißt jedoch nicht, dass aus einer Studienteilnahme regelhaft eine Umstellungsindikation abzuleiten ist. Im vom pU angeführten Verfahren zu Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil [18] wurde in der vorgelegten Studie GS-US-264-0106 vor Studienbeginn der Grund für die Teilnahme abgefragt und dokumentiert. Gründe zur Studienteilnahme wurden in den vom pU vorgelegten Studien 1844, 1878 und 1961 jedoch nicht abgefragt.

### ***Zusammenfassung***

Insgesamt ist davon auszugehen, dass der überwiegende Teil der in die Studien 1844, 1878 und 1961 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten ohne Umstellungsindikation war. Die Studien 1844, 1878 und 1961 umfassen somit nicht die komplette Population der vorbehandelten Erwachsenen, sondern lediglich diejenigen, für die eine Fortführung der bisherigen Therapie die individuelle ART darstellt. Somit kann ein etwaiger Zusatznutzen basierend auf den Ergebnissen der Studien 1844, 1878 und 1961 nur für die Teilpopulation der vorbehandelten Patientinnen und Patienten ohne Umstellungsindikation abgeleitet werden.

### **Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

#### ***Fragestellung 1 (therapienaive Erwachsene)***

Der pU begründet in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.1) die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext für die therapienaiven Patientinnen und Patienten mit der Vergleichbarkeit der Studienpopulationen in den Studien 1489 und 1490 mit deutschen HIV-1-Infizierten. Die Vergleichbarkeit bestünde hinsichtlich Geschlecht, Alter und Ethnie [19]. Auch hinsichtlich HIV-1-RNA-Viruslast und CD4-Zellzahl sowie eingesetzter Therapieregime spiegelten die Patientinnen und Patienten in den Studien 1489 und 1490 den deutschen Versorgungskontext therapienaiver HIV-Patientinnen und -Patienten wider.

Zudem beschreibt der pU für therapienaive Patientinnen und Patienten (Fragestellung 1) für einige Endpunkte, dass sich die Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragen lassen.

Weitere Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse mit therapienaiven Patientinnen und Patienten auf den deutschen Versorgungskontext legt der pU nicht vor.

#### ***Fragestellung 2 (vorbehandelte Erwachsene)***

Für vorbehandelte Patientinnen und Patienten verzichtet der pU auf Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext, da er die für diese Patientinnen und Patienten vorgelegte Evidenz als nicht nutzenbewertungsrelevant einstuft.

#### **2.6.2.4.2 Verzerrungspotenzial**

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3.1, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformationen zu den eingeschlossenen Studien, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 A (Anhang 4-E).

#### **Fragestellung 1 (therapienaive Erwachsene)**

Die Bewertung des endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzials ist für die eingeschlossenen Studien 1489 und 1490 vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der Bewertung des pU wird gefolgt.

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der Endpunkte Gesamtmortalität und Nebenwirkungen (Abbruch wegen UEs, SUEs, schwere UEs [Grad 3–4], Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Erkrankungen des Nervensystems und psychiatrische Erkrankungen) gemeinsam und bewertet sie als niedrig. Der Einschätzung des pU wird gefolgt und für alle Endpunkte ein niedriges Verzerrungspotenzial vergeben.

Über die vom pU dargestellten Endpunkte hinaus wurde zusätzlich das spezifische UE Harnwegsinfektion für die Bewertung herangezogen. Für die Ergebnisse des Endpunkts wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Für die Ergebnisse der Morbiditätsendpunkte AIDS-definierende Ereignisse, virologisches Ansprechen, virologisches Versagen und CD4-Zellzahl wird den Bewertungen des pU für beide Studien gefolgt und das jeweilige Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Für den ergänzend dargestellten Endpunkt virologisches Versagen wird das Verzerrungspotenzial ebenfalls als niedrig eingestuft.

Bezüglich der Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2) und Symptomatik (HIV-SI) wurde abweichend vom Vorgehen des pU als Operationalisierung die mittlere Veränderung zu Woche 48 gewählt. Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse beider Endpunkte wird in der Studie 1489 in Übereinstimmung mit dem pU als niedrig eingestuft. In der Studie 1490 wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse beider Endpunkte als hoch eingestuft, da ein hoher Anteil an Patientinnen und Patienten (> 10 %) nicht in die Auswertung dieser Endpunkte einging. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

### **Fragestellung 2 (vorbehandelte Erwachsene)**

Die Bewertung des endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzials ist für die eingeschlossenen Studien 1844, 1878 und 1961 vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der Bewertung des pU wird gefolgt.

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der Endpunkte Gesamtmortalität, Abbruch wegen UEs, SUEs, schwere UEs (Grad 3–4), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Erkrankungen des Nervensystems, Harnwegsinfektion und psychiatrische Erkrankungen sowie Symptomatik (HIV-SI) gemeinsam. Für die Studie 1844 leitet er ein niedriges, für die Studien 1878 und 1961 ein hohes Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse dieser Endpunkte ab. Der Bewertung des pU wird hinsichtlich dieser Einstufung des Verzerrungspotenzials in der Studie 1844 gefolgt, nicht jedoch in den Studien 1878 und 1961. Für die Endpunkte Gesamtmortalität, SUEs und schwere UEs (Grad 3–4) wird das Verzerrungspotenzial abweichend vom pU als niedrig angesehen. Für die Endpunkte Abbruch wegen UEs, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Erkrankungen des Nervensystems, Harnwegsinfektion und psychiatrische Erkrankungen wird das Verzerrungspotenzial aufgrund von fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung in Übereinstimmung mit dem pU als potenziell hoch eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der Morbiditätsendpunkte virologisches Ansprechen und CD4-Zellzahl bewertet der pU für alle Studien als niedrig. Dieser Bewertung wird gefolgt. Für die Ergebnisse des Endpunkts AIDS-definierende Ereignisse in der Studie 1844 bewertet der pU das Verzerrungspotenzial als niedrig und für die Ergebnisse dieses Endpunkts in den Studien 1878 und 1961 als hoch. Dieser Bewertung wird nur teilweise gefolgt. Abweichend vom pU wird auch für die Ergebnisse der AIDS-definierenden Ereignisse in den Studien 1878 und 1961 ein niedriges Verzerrungspotenzial vergeben.

Bezüglich der Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2) und Symptomatik (HIV-SI) wurde abweichend vom Vorgehen des pU als Operationalisierung die mittlere Veränderung zu Woche 48 gewählt. Das Verzerrungspotenzial wird in Übereinstimmung mit der Einschätzung des pU in der Studie 1844 für die Ergebnisse beider Endpunkte als niedrig eingestuft. In der Studie 1878 wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der genannten Endpunkte als hoch eingestuft, da eine fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung vorlag, sowie für den Endpunkt Symptomatik (HIV-SI) ein hoher Anteil an Patientinnen und Patienten (> 10 %) nicht in der Auswertung berücksichtigt wurde. Diese Bewertung stimmt mit der des pU überein.

#### **2.6.2.4.3 Ergebnisse**

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

#### **Berücksichtigte Endpunkte**

Da die Endpunkte in den Studien, die in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden, nahezu identisch sind, findet in diesem Abschnitt eine gemeinsame Kommentierung der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte statt. Etwaige Unterschiede zwischen den Studien werden bei dem jeweiligen Endpunkt adressiert.

Es werden für alle eingeschlossenen Studien jeweils die Auswertungen zu Woche 48 herangezogen.

#### ***Mortalität***

- Gesamtmortalität: eingeschlossen

Ausgewertet wurde dieser Endpunkt in den Studien 1489 und 1490 zu Fragestellung 1 sowie in den Studien 1844, 1878 und 1961 zu Fragestellung 2 jeweils als Anzahl der verstorbenen Patientinnen und Patienten bis Woche 48. Abweichend vom pU wird die Gesamtmortalität der Mortalität und nicht den Nebenwirkungen zugeordnet.

#### ***Morbidität***

- AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C): eingeschlossen

Abweichend vom pU, der den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C) lediglich ergänzend darstellt, wird der Endpunkt als unmittelbar patientenrelevant angesehen

und in die Bewertung eingeschlossen. Darüber hinaus wird die in den Studien primär umgesetzte Auswertung (entsprechend der CDC-Klassifikation) herangezogen. Im Gegensatz dazu berücksichtigt der pU in Modul 4 A einige der in der CDC-Klasse C enthaltenen Ereignisse nicht. Diese Aspekte werden nachfolgend erläutert.

#### *AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C) als patientenrelevanter Endpunkt*

Der pU stellt den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C) in Modul 4 A lediglich ergänzend dar. Er begründet sein Vorgehen damit, dass das Auftreten AIDS-definierender Ereignisse (CDC-Klasse C) laut Auffassung der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) nicht als primärer und relevanter Wirksamkeitsparameter in klinischen Studien gewertet werden könne [20]. Zudem seien AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C) nicht mehr in der Leitlinie der FDA zur Entwicklung antiretroviraler Arzneimittel zur Behandlung der HIV-1-Infektion aufgeführt [21]. Hieraus schließt der pU, dass AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C) für die Zulassungsbehörden keine große Bedeutung mehr hätten. Die Viruslast stelle den relevanten Wirksamkeitsendpunkt dar.

Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt. Ziel jeder ART ist es, den Ausbruch von AIDS zu verhindern. In den eingeschlossenen Studien erfolgte die Erhebung von AIDS-definierenden Ereignissen über die CDC-Klassifikation [22]. Der Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C) bildet insgesamt das in der Indikation typische Krankheitskonzept der Immunschwäche ab und ermöglicht die Beurteilung des Therapieerfolgs hinsichtlich der Vermeidung von AIDS-definierenden Erkrankungen. Der Endpunkt ist somit unmittelbar patientenrelevant und wird eingeschlossen.

#### *Relevanz der Ereignisse innerhalb der CDC-Klasse C*

In den zu Fragestellung 1 und Fragestellung 2 vorgelegten Studien wurde die a priori definierte Auswertung der AIDS-definierenden Ereignisse über die CDC-Klassifikation (CDC-Klasse C) umgesetzt [22].

Der pU argumentiert, dass die in der CDC-Klassifikation Klasse C genannten Ereignisse eine heterogene Gruppe verschiedener Diagnosen umfassen, die einzig dadurch gekennzeichnet sind, dass sie infolge der erworbenen Immunschwäche gehäuft vorkommen. Die Bewertung der Ereignisse solle aus seiner Sicht patientenindividuell, differenziert und nach strengen Kriterien erfolgen.

Zum einen könnten AIDS-definierende Ereignisse innerhalb der ersten Monate nach Therapiebeginn möglicherweise nicht als Folge einer nicht ausreichenden Wirksamkeit auftreten, sondern im Zusammenhang mit der therapiebedingten Erholung des Immunsystems stehen (sogenanntes Immunrekonstitutionssyndrom [IRIS]). Damit wären sie Ausdruck eines Therapieerfolgs. Bei den therapienaiven Patientinnen und Patienten (Fragestellung 1) wählt der pU einen Zeitraum von 8 Wochen nach Therapiebeginn, innerhalb dessen er aufgetretene CDC-Klasse-C-Ereignisse als Folge eines IRIS und daher nicht als CDC-Klasse-C-Ereignis einstuft.

Für die vorbehandelten und virologisch supprimierten Patientinnen und Patienten (Fragestellung 2) erachtet der pU IRIS-Ereignisse als nicht relevant.

Zum anderen soll aus Sicht des pU der Abfall der CD4-Zellzahl auf  $< 200$  Zellen/ $\mu$ l entsprechend der neuen Fassung der EMA-Richtlinie [20] nicht als AIDS-definierendes Ereignis gewertet werden. Darüber hinaus seien ausschließlich Ergebnisse relevant, die nach Beginn der Therapie aufgetreten sind, denn nur bei diesen bestünde überhaupt die Möglichkeit, dass sie mit der Therapie assoziiert sein können.

Vor diesem Hintergrund führt der pU eine Post-hoc-Auswertung von CDC-Klasse-C-Ereignissen durch, in der folgende aus Sicht der pU nicht relevanten Ereignisse nicht berücksichtigt werden:

- CD4-Zellzahl  $< 200$  Zellen/ $\mu$ l
- Beginn des Ereignisses vor Studienbeginn oder nach Studienabbruch der Patientinnen und Patienten
- nur bei therapienaiven Patientinnen und Patienten (Fragestellung 1): Beginn der AIDS-definierenden Erkrankung innerhalb der ersten 8 Wochen (56 Tage) nach Studienbeginn der Patientin oder des Patienten

Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt. Die Erhebung von AIDS-definierenden Ereignissen erfolgte in allen eingeschlossenen Studien im Rahmen der Erfassung der UEs. Die in den Studien berichteten UEs wurden für die Spezifikation als AIDS-definierendes Ereignis durch einen medizinischen Monitor unter Kenntnis der für die betroffenen Patientinnen und Patienten erhobenen Daten eingestuft. Die AIDS-definierenden Ereignisse durch die oben genannten Kriterien des pU einzuschränken, ist aus folgenden Gründen nicht sachgerecht:

- Die Ereignisse nach Therapieabbruch wurden während des Nachbeobachtungszeitraums für UEs dokumentiert, also in einem Zeitraum, in dem eine solche Nachbeobachtung in der Studie als sinnvoll erachtet wird. Es bleibt unklar, warum diese Ereignisse nicht relevant sein sollen.
- Der Abfall der CD4-Zellzahl auf  $< 200$  Zellen/ $\mu$ l ist als auszuwertender Bestandteil des Endpunkts sinnvoll, da die CD4-Zellzahl in der Nutzenbewertung als ausreichend valider Surrogatendpunkt eingestuft wird (siehe Abschnitt 2.6.2.9.4). Die Relevanz der Schwelle von 200 CD4-Zellen wird dabei auch durch Leitlinien gestützt [16,23].
- Ein CDC-Klasse-C-Ereignis kann zwar bei therapienaiven Patientinnen und Patienten Folge eines IRIS sein, allerdings ist eine Verallgemeinerung des pU dahin gehend, alle auftretenden Ereignisse im 8-Wochen-Zeitraum nach Therapiebeginn als IRIS einzustufen, nicht sachgerecht. Auch bei therapienaiven Patientinnen und Patienten ist es grundsätzlich möglich, dass ein CDC-Ereignis der Klasse C auch zu einem frühen Behandlungszeitpunkt nicht durch eine Immunrestitution hervorgerufen wird. Der

nach Angaben des pU „konservativ“ gewählte Zeitraum von 8 Wochen wurde willkürlich gewählt und ist nicht geeignet, ein IRIS von CDC-Klasse-C-Ereignissen abzugrenzen.

Insgesamt wird in der Nutzenbewertung die in den Studien primär geplante Auswertung des Endpunkts AIDS-definierende Ereignisse (entsprechend der CDC-Klassifikation) herangezogen.

- virologisches Ansprechen (< 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml): eingeschlossen (ergänzend dargestellt)

Der pU legt in Modul 4 A zu therapienaiven HIV-1-infizierten Erwachsenen (Fragestellung 1) Auswertungen des virologischen Ansprechens nach dem FDA-Snapshot-Algorithmus mit dem Trennwert 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml vor.

Das virologische Ansprechen ist per se kein patientenrelevanter Endpunkt. In der Nutzenbewertung wird das virologische Ansprechen jedoch als Surrogatendpunkt für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“ ergänzend dargestellt (zur Prüfung der Aussagefähigkeit siehe Abschnitt 2.6.2.9.4).

Abweichend vom Vorgehen des pU wird das virologische Ansprechen nicht nur für therapienaive Patientinnen und Patienten (Fragestellung 1), sondern auch für vorbehandelte Patientinnen und Patienten (Fragestellung 2) ergänzend dargestellt. Die Ergebnisse stimmen mit denen des eigentlich interessierenden patientenrelevanten Endpunkts AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C) überein.

- virologisches Versagen ( $\geq$  50 HIV-1-RNA-Kopien/ml): eingeschlossen (ergänzend dargestellt)

Der pU legt in Modul 4 A zu vorbehandelten Erwachsenen (Fragestellung 2) Auswertungen zum virologischen Versagen nach dem FDA-Snapshot-Algorithmus vor und verwendet dabei den Trennwert 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml. Der pU begründet die Relevanz dieses Endpunkts bei vorbehandelten Patientinnen und Patienten damit, dass in dieser Patientenpopulation nicht mehr der bereits bestehende virologische Therapieerfolg, sondern die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die unter Therapie die virologische Suppression wieder verlieren, vorrangig von Interesse sei. Entsprechend empfehle die FDA in Studien mit vorbehandelten, virologisch supprimierten Patientinnen und Patienten mittlerweile das virologische Versagen als primären Endpunkt [21].

In die Studien 1844, 1878 und 1961 wurden nahezu ausschließlich Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die bereits zu Studienbeginn virologisch supprimiert und gut auf ihrer bisherigen Therapie eingestellt waren. In dieser Patientenpopulation liefert der Endpunkt virologisches Versagen über den Endpunkt virologisches Ansprechen hinausgehende Informationen. So bleibt bei der alleinigen Betrachtung des Endpunkts virologisches Ansprechen unklar, ob für Patientinnen und Patienten, die nicht als Responder gewertet wurden, keine Werte vorlagen (z. B. aufgrund von UEs, Tod oder Studienabbruch) oder ob ein



virologisches Versagen vorlag. Um dies zu verdeutlichen, wird das virologische Versagen als Surrogatendpunkt für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“ ergänzend dargestellt (zur Prüfung der Aussagefähigkeit siehe Abschnitt 2.6.2.9.4). Eine ergänzende Darstellung des Endpunkts virologisches Versagen erfolgt daher auch für die therapienaiven Patientinnen und Patienten (Fragestellung 1) in den Studien 1489 und 1490.

Die Interpretation des Endpunkts virologisches Versagen erfolgt gemeinsam mit dem Endpunkt virologisches Ansprechen. Die Ergebnisse der eingeschlossenen Studien zeigen, dass nur wenige der Patientinnen und Patienten ohne virologisches Ansprechen tatsächlich ein virologisches Versagen aufwiesen.

- CD4-Zellzahl: eingeschlossen (ergänzend dargestellt)

Das CD4-Zellzahl ist per se kein patientenrelevanter Endpunkt. In der Nutzenbewertung wird die CD4-Zellzahl jedoch als Surrogatendpunkt für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“ ergänzend dargestellt (zur Prüfung der Aussagefähigkeit siehe Abschnitt 2.6.2.9.4). Die Ergebnisse stimmen mit denen des eigentlich interessierenden patientenrelevanten Endpunkts AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C) überein.

- HIV-Symptomatik, gemessen mit dem HIV-SI: eingeschlossen

Der HIV-SI (auch als HIV Symptom Distress Module [SDM] bezeichnet) wurde in den Studien 1489, 1490, 1844 und 1878 erhoben.

Bei dem HIV-SI handelt sich um ein Instrument zur Erfassung der HIV-assoziierten Symptomatik [24]. In dem Fragebogen wird über 20 Items das Vorliegen von Symptomen sowie die hierdurch hervorgerufene Beeinträchtigung in den vergangenen 4 Wochen erfasst. Die Antwortkategorien stellen eine Likertskala dar (0 = das Symptom ist nicht vorhanden, 1 = das Symptom beeinträchtigt mich nicht, 2 = das Symptom beeinträchtigt mich ein bisschen, 3 = das Symptom beeinträchtigt mich, 4 = das Symptom beeinträchtigt mich sehr). In der Regel wird ein Gesamtindex (Symptom Bother Score) mit Werten zwischen 0 (keine Symptome) und 80 (maximale Belastung durch die Symptome) gebildet, allerdings ist auch die separate Betrachtung der einzelnen Items möglich. Der pU ordnet den HIV-SI für therapienaive Patientinnen und Patienten der Endpunktkategorie Morbidität zu. Für vorbehandelte, virologisch supprimierte Patientinnen und Patienten ist aus Sicht des pU davon auszugehen, dass vorliegende Symptome primär therapieassoziiert sind. Daher ordnet der pU bei vorbehandelten Patientinnen und Patienten den HIV-SI der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zu.

Der pU betrachtet jedes Einzelitem des HIV-SI als separaten Endpunkt und legt für jedes der 20 Einzelitems Responderanalysen zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung sowie Verschlechterung der Beeinträchtigung durch die Symptome zu Woche 48 vor. Für die Responderanalysen dichotomisiert der pU die Patientinnen und Patienten in 2 Gruppen. Gruppe 1 umfasst die Antwortkategorien 0 und 1 (Symptom nicht vorhanden bzw.

beeinträchtigt mich nicht). Gruppe 2 umfasst die Antwortkategorien 2 bis 4 (Symptom beeinträchtigt mich ein bisschen / beeinträchtigt mich / beeinträchtigt mich sehr). Responder operationalisiert der pU als Wechsler zwischen den Gruppen zu Woche 48 (Verschlechterung: Wechsel von Gruppe 1 zu Gruppe 2; Verbesserung: Wechsel von Gruppe 2 zu Gruppe 1).

Auswertungen zum Gesamtindex stellt der pU nicht dar und begründet dieses Vorgehen auch nicht.

Die vom pU gewählten Responsekriterien sind nicht präspezifiziert, und sie sind auch nicht sachgerecht. Die vorgelegten Analysen ermöglichen lediglich eine selektive Betrachtung der Veränderung einer Patientin oder eines Patienten von einem nicht vorhandenen oder nicht beeinträchtigenden Symptom auf ein beeinträchtigendes Symptom (Verschlechterung) und umgekehrt (Verbesserung). Patientinnen und Patienten, die sich zu Studienbeginn durch ein Symptom ein wenig beeinträchtigt oder beeinträchtigt fühlten (Antwortkategorie 2 bzw. 3) und deren Beeinträchtigung sich zu Woche 48 verstärkte, werden in der Auswertung des pU nicht als Responder für eine Verschlechterung berücksichtigt. Beispielsweise lag in den Studien 1489 und 1490 bei dem Item Fatigue oder Energieverlust der Anteil der Patientinnen und Patienten in der Antwortkategorie 2 zu Studienbeginn bei etwa 33 % bzw. etwa 30 %. Dieser relevante Patientenanteil, für den eine Verschlechterung grundsätzlich möglich war, geht mit dem vom pU gewählten Dichotomisierungskriterium nicht in die Analysen zur Verschlechterung ein. Analog verhält es sich bei den Patientinnen und Patienten mit der Antwortkategorie 3 oder 4 zu Studienbeginn, die sich zu Woche 48 auf die Antwortkategorie 2 oder 3 verändern.

Die vom pU vorgelegten Responderanalysen werden nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Es ist neben den beschriebenen inhaltlichen Defiziten nicht auszuschließen, dass durch das Vorgehen des pU, die Einzelitems des HIV-SI über das von ihm post hoc festgelegte Responsekriterium auszuwerten, eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegt. Der pU selbst stellt in Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1.3.1.3, fest, dass die mittlere Veränderung der Scores zu geringfügig sei, um Unterschiede zwischen den Therapien zu zeigen.

Da in dem Dossier des pU für keine der eingeschlossenen Studien Auswertungen des HIV-SI-Gesamtindex (Symptom Bother Score) vorliegen, wird für die Nutzenbewertung auf die separate Betrachtung der einzelnen Items zurückgegriffen. Dargestellt wird jeweils die mittlere Änderung zu Woche 48. Die Interpretation erfolgt in der Gesamtschau aller Items. Allerdings wird für den HIV-SI die Auswertung des Symptom-Bother-Score-Gesamtindex als zu bevorzugende Analyse angesehen. Da der Gesamtindex nicht vorliegt, werden für den HIV-SI Subgruppenanalysen nicht betrachtet.

Abweichend von der Einschätzung des pU wird der HIV-SI nicht nur bei therapie-naiven Patientinnen und Patienten, sondern auch bei vorbehandelten Patientinnen und Patienten der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet.

- University of California, Los Angeles Scleroderma Clinical Trial Consortium Gastrointestinal Tract (UCLA SCTC GIT) 2.0: nicht eingeschlossen

Der UCLA SCTC GIT 2.0 wurde in der Studie 1878 erhoben.

Bei dem UCLA SCTC GIT 2.0 handelt es sich um ein Instrument zur Erfassung der Häufigkeit gastrointestinaler Symptome bei Patientinnen und Patienten, das im Anwendungsgebiet systemische Sklerose entwickelt wurde [25]. Das Instrument umfasst 34 Items, die den 7 Domänen Reflux, Distension, fäkale Verschmutzung, Diarrhö, soziale Funktion, emotionales Wohlbefinden und Verstopfung zugeordnet werden. Der Erhebungszeitraum umfasst die vergangenen 7 Tage. Die Häufigkeit wird anhand einer Likertskala erhoben (0 = kein Tag, 1 = 1 bis 2 Tage, 2 = 3 bis 4 Tage, 3 = 5 bis 7 Tage). 2 Fragen haben die Antwortkategorien ja / nein. Die Bildung von Scores innerhalb der 7 Domänen zur Einstufung des Schweregrads der gastrointestinalen Symptomatik ist möglich, ebenso wie die Bildung eines Gesamtscores aus allen Domänen, ausgenommen der Domäne Verstopfung. Hinsichtlich des Schweregrads sind folgende Einstufungen möglich: „no symptoms / very mild“, „mild“, „moderate“ und „severe / very severe“. Ein hoher Wert in den einzelnen Domänen sowie dem Gesamtscore entspricht einer ausgeprägten Symptomatik.

Der pU ordnet den UCLA SCTC GIT 2.0 für therapie-naive Patientinnen und Patienten der Endpunktkategorie Morbidität zu. Für vorbehandelte, virologisch supprimierte Patientinnen und Patienten ist aus Sicht des pU davon auszugehen, dass auftretende Symptome primär therapieassoziiert sind. Daher ordnet der pU bei vorbehandelten Patientinnen und Patienten den UCLA SCTC GIT 2.0 der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zu.

Entgegen dem Vorgehen des pU wird der UCLA SCTC GIT 2.0 nicht in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen, da für den UCLA SCTC GIT 2.0 keine Validierung für Patientinnen und Patienten mit HIV-Infektion vorliegt. Gastrointestinale Symptome werden zudem in den Einzelstudien über UEs und in den Studien 1489, 1490, 1844 und 1878 zusätzlich bereits hinreichend über verschiedene Items des HIV-SI erfasst.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

- SF-36v2: eingeschlossen

Der SF-36v2 wurde in den Studien 1489, 1490, 1844 und 1878 erhoben.

Bei dem SF-36v2 handelt es sich um einen generischen, validierten Fragebogen zur Selbstbeurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Patientinnen und Patienten. Er umfasst insgesamt 36 Fragen, die zu 8 Domänen zusammengefasst werden. Diese Domänen werden ihrerseits zum mentalen Summenscore (MCS) und körperlichen Summenscore (PCS) zusammengefasst. Insgesamt kann bei den Domänen- und Summenscores eine Punktzahl von 0 bis 100 Punkten erreicht werden, wobei höhere Werte eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität bedeuten. Dementsprechend bedeutet eine Zunahme des Summenscores eine Verbesserung der Lebensqualität [26].

Der pU legt in Modul 4 A post hoc durchgeführte Responderanalysen für eine Zunahme des Scores um  $\geq 5$  Punkte zu den Summenscores MCS und PCS sowie den 8 Domänen für den Auswertungszeitraum 48 Wochen vor. Zudem stellt er ergänzend die Mittelwertdifferenzen von Beginn der randomisierten Studienphase zu Woche 48 dar.

Das vom pU gewählte Responsekriterium wird als nicht valide erachtet. Die Responderanalysen waren in keiner der Studien weder für die Summenscores noch für die 8 Domänen präspezifiziert. Da sich aus der vom pU vorgelegten Literatur keine Responsekriterien weder indikationsübergreifend noch für die vorliegende Indikation ableiten lassen [18,26], werden für die Nutzenbewertung die Auswertungen der Mittelwertdifferenzen herangezogen.

- Pittsburgh Schlafqualitätsindex (PSQI): nicht eingeschlossen

Der PSQI wurde in den Studien 1489, 1490 und 1844 erhoben.

Der PSQI ist ein Instrument zur Erfassung der Schlafqualität [27,28]. Er erhebt neben der Einschätzung der subjektiven Schlafqualität, Schlaflatenz, Schlafdauer, Schlaffeffizienz und Schlafstörungen den Schlafmittelkonsum sowie die Tagesmüdigkeit im vergangenen Monat.

Der PSQI umfasst 19 Items zur Selbstbeurteilung sowie 5 Items zur Fremdbeurteilung. Es wird ein Gesamtscore aus 18 Items gebildet (das 19. Item [Frage nach der Partnerin oder dem Partner / der Mitbewohnerin oder dem Mitbewohner] sowie die Items zur Fremdbeurteilung gehen nicht in den Gesamtscore ein). Die Items werden den oben genannten 7 Komponenten mit Werten von 0 bis 3 zugeordnet. Der Gesamtscore ergibt demnach in der Summe Werte von 0 bis 21. Dabei entsprechen höhere Werte einer geringen Schlafqualität.

Der pU begründet die Relevanz des PSQI mit häufig oder sehr häufig auftretender Schlaflosigkeit bzw. Schlafstörungen als psychiatrische Nebenwirkungen unter DTG.

Dem pU wird dahin gehend gefolgt, dass Schlafprobleme als Nebenwirkung verschiedener ARTs in relevantem Ausmaß bei HIV-Patientinnen und -Patienten auftreten können. Dabei ist diese Nebenwirkung jedoch nicht auf den Wirkstoff DTG beschränkt. Da Schlafprobleme bereits hinreichend über das Einzelitem Schwierigkeiten beim Einschlafen oder Durchschlafen des HIV-SI erfasst werden, wird der PSQI nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

### ***Nebenwirkungen***

- Gesamtrate UE: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UE wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UE wird daher lediglich ergänzend dargestellt.

- SUEs: eingeschlossen

- schwere UEs (Grad 3–4 der „Gilead Sciences Grading Scale for Severity of Adverse Events and Laboratory Abnormalities“): eingeschlossen
- Abbruch wegen UEs: eingeschlossen
- spezifische UEs: eingeschlossen

Spezifische UEs für die Nutzenbewertung werden zum einen anhand der in den relevanten Studien aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz ausgewählt. Zum anderen können auch spezifische UEs ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind. Auf Basis dieser Methodik werden folgende spezifische UEs ausgewählt:

- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC), darin zudem für Fragestellung 1 enthalten
  - Übelkeit (PT)
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)
- Erkrankungen des Nervensystems (SOC)
- Harnwegsinfektion (PT)
- psychiatrische Erkrankungen (SOC)

### **Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

Der pU stellt die Ergebnisse zu Subgruppenanalysen einschließlich Interaktionsterme in Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1.3.2 dar.

In der Nutzenbewertung werden folgende Subgruppenmerkmale berücksichtigt:

- Alter (< 50 Jahre, ≥ 50 Jahre)
- Geschlecht (Männer, Frauen)
- Ethnie (kaukasisch, nicht kaukasisch)
- HIV-1-RNA-Viruslast zu Baseline ( $\leq 100\,000$  Kopien/ml /  $> 100\,000$  Kopien/ml) nur für Fragestellung 1 (therapienaive Erwachsene)

Die genannten Merkmale waren für das virologische Versagen zu Woche 48 mit Ausnahme des Subgruppenmerkmals Geschlecht in der Studie 1961 prädefiniert. In der Studie 1961 wurde das Subgruppenmerkmal Geschlecht nicht betrachtet, da in die Studie ausschließlich Frauen eingeschlossen wurden.

Der pU legt für die meisten der eingeschlossenen Endpunkte Subgruppenanalysen vor. Auf Subgruppenanalysen zu den Endpunkten Gesamtmortalität und Abbruch wegen UEs verzichtet der pU, da er die Betrachtung von Subgruppen aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen in

den eingeschlossenen Studien nicht für sinnvoll hält. Diesem Vorgehen wird gefolgt. Ebenfalls führt der pU keine Subgruppenanalysen für den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C) durch, da er diesen Endpunkt lediglich ergänzend in seiner Bewertung betrachtet. Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt. Der Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C) wird als patientenrelevanter Endpunkt in der Nutzenbewertung berücksichtigt (zur Begründung siehe Kommentar zum genannten Endpunkt im selben Abschnitt). Effektmodifikationen werden für den HIV-SI nicht untersucht, da keine Auswertungen des Gesamtindex vorliegen.

#### **2.6.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von BIC/FTC/TAF herangezogen.

#### **2.6.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien**

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von BIC/FTC/TAF herangezogen.

#### **2.6.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen**

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von BIC/FTC/TAF herangezogen.

#### **2.6.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens**

##### **2.6.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

#### **Fragestellung 1 (therapienaive Erwachsene)**

Der pU ordnet die für die Bewertung eingeschlossenen Studien 1489 und 1490 zu Fragestellung 1 (therapienaive Erwachsene) jeweils der Evidenzstufe Ib zu und bewertet das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig. Dieser Einschätzung wird gefolgt.

Für Fragestellung 1 (therapienaive Erwachsene) geht der pU für die Endpunkte virologisches Ansprechen und CD4-Zellzahl und Nebenwirkungen (denen er auch den Endpunkt Gesamtmortalität zuordnet) von einem niedrigen Verzerrungspotenzial aus. Für die übrigen für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Endpunkte aus der Kategorie Morbidität (HIV-SI) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36v2) bewertet der pU das Verzerrungspotenzial für die Studie 1490 als hoch und für die Studie 1489 als niedrig. Der Einschätzung des Verzerrungspotenzials des pU für einige Endpunkte wird in der vorliegenden

Bewertung nicht gefolgt (siehe Abschnitt 2.6.2.4.2). Zudem wird zusätzlich für therapienaive Patientinnen und Patienten der Endpunkt Harnwegsinfektion herangezogen sowie ergänzend das virologische Versagen dargestellt (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3).

Der pU gibt an, den Zusatznutzen von BIC/FTC/TAF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Studien 1489 und 1490 bei therapienaiven Erwachsenen zusammen zu betrachten und bei vorliegenden konsistenten Vor- bzw. Nachteilen zu Endpunkten mit jeweils niedrigem Verzerrungspotenzial Belege für einen Zusatznutzen abzuleiten. Bei konsistenten Ergebnissen und hohem Verzerrungspotenzial in mindestens 1 Studie leite er jeweils insgesamt einen Hinweis ab. Der pU wertet die Ergebnisse der Einzelstudien 1489 und 1490 nicht metaanalytisch aus. Er begründet dies mit dem Vorliegen unterschiedlicher Vergleichstherapien in beiden Studien (Studie 1489: ABC/DTG/3TC, Studie 1490: DTG + FTC/TAF). Dieser Einschätzung des pU wird nicht gefolgt (siehe Abschnitt 2.6.2.3.2).

### **Fragestellung 2 (vorbehandelte Erwachsene)**

Für vorbehandelte Erwachsene verzichtet der pU auf eine Bewertung der Aussagekraft der Ergebnisse für die Studien 1844, 1878 und 1961, da er die Ergebnisse der Studien nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens von BIC/FTC/TAF heranzieht (siehe Abschnitt 2.6.2.3.2).

#### **2.6.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht**

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

### **Fragestellung 1 (therapienaive Erwachsene)**

Der pU leitet für therapienaive HIV-1-infizierte Patientinnen und Patienten anhand der Studien 1489 und 1490 insgesamt einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ab. Er begründet dies mit Hinweisen auf einen geringen Zusatznutzen für die vom pU als separate Endpunkte betrachteten Einzelitems des HIV-SI Fatigue oder Energieverlust (Verschlechterung), Schwindelgefühl oder Benommenheit (Verbesserung), Schwierigkeiten beim Einschlafen oder Durchschlafen (Verschlechterung) sowie bei den Nebenwirkungsendpunkten Therapieabbruch aufgrund von UEs, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) sowie Hautausschlag (PT). Für das HIV-SI-Einzelitem Kopfschmerzen (Verbesserung / Verschlechterung) beansprucht der pU einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Zudem liege ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen beim Endpunkt Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) für die Patientinnen und Patienten mit einer Ausgangsviruslast  $\leq 100\,000$  Kopien/ml vor.

Diesen Vorteilen von BIC/FTC/TAF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie stehe lediglich ein Nachteil im vom pU als separaten Endpunkt betrachteten HIV-SI-Einzelitem

verändertes Aussehen des Körpers, z. B. Fetteinlagerungen oder Gewichtszunahme (Verbesserung) für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit CD4-Zellzahl  $\geq 200$  Zellen/ $\mu\text{l}$  zu Baseline gegenüber. Dieses Ergebnis sei für die genannte Subgruppe jedoch nicht medizinisch plausibel und nachvollziehbar.

In der vorliegenden Nutzenbewertung ergeben sich Abweichungen von der Einschätzung des pU hinsichtlich der Relevanz und Interpretierbarkeit der Endpunkte (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3) beziehungsweise der Auswahl der relevanten Analysen und Auswertungen (siehe Abschnitt 2.6.2.2).

Einzelheiten zur Bewertung des Zusatznutzens von BIC/FTC/TAF im Vergleich zur ABC/DTG/3TC bzw. DTG + FTC/TAF, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, sind in Abschnitt 2.3.3 dargestellt.

### **Fragestellung 2 (vorbehandelte Erwachsene)**

Für vorbehandelte Erwachsene leitet der pU auf Basis der Studien 1844, 1878 und 1961 keinen Zusatznutzen von BIC/FTC/TAF ab, da er die zweckmäßige Vergleichstherapie für einen relevanten Anteil der jeweils eingeschlossenen Patientinnen und Patienten als nicht umgesetzt ansieht. Diese Einschätzung wird nicht geteilt (siehe Abschnitt 2.6.2.4.1). Eine detaillierte Beschreibung des Zusatznutzens von BIC/FTC/TAF bei vorbehandelten Erwachsenen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, ist in Abschnitt 2.4.3 dargestellt.

### **2.6.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte**

#### **2.6.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche**

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von BIC/FTC/TAF eingesetzt.

#### **2.6.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen**

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von BIC/FTC/TAF herangezogen.

#### **2.6.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen**

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.



#### **2.6.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten**

Der pU stellt in seiner Nutzenbewertung Ergebnisse zu Surrogatendpunkten dar und beschreibt in Modul 4 A (Abschnitt 4.5.4) warum aus seiner Sicht aus diesen Endpunkten Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten abgeleitet werden können.

#### **Virologische Wirksamkeit (virologisches Ansprechen, virologisches Versagen)**

Zum Nachweis der Validität der virologischen Wirksamkeit allgemein beruft sich der pU unter anderem auf die Ausführungen des IQWiG in der Nutzenbewertung zu Rilpivirin [29,30], in der der Surrogatendpunkt Viruslast (operationalisiert als virologisches Ansprechen) als ausreichend valider Surrogatparameter für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“ eingestuft wurde. Der pU differenziert weiter zwischen therapie-naiven und vorbehandelten Patientinnen und Patienten. Für die erstgenannten sei das virologische Ansprechen der empfohlene primäre Endpunkt in klinischen Studien. Für vorbehandelte Patientinnen und Patienten empfehle die FDA mittlerweile als primären Endpunkt den Anteil der Patientinnen und Patienten mit virologischem Versagen zu Woche 48 [21]. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden für beide Fragestellungen die Surrogatparameter virologisches Ansprechen sowie virologisches Versagen ergänzend dargestellt. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist allerdings zu beachten, dass Ergebnisse für den eigentlich interessierenden Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C) vorliegen.

#### **Immunologische Wirksamkeit**

Der pU sieht die CD4-Zellzahl als Surrogat für den immunologischen Status an und beruft sich dabei auf verschiedene Quellen [20,31-33]. Wie in der Nutzenbewertung der Elvitegravir-Fixkombination dargelegt [34], wird die CD4-Zellzahl – basierend auf der Arbeit von Hughes 2005 [35] – als ausreichend valider Surrogatendpunkt für den patientenrelevanten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“ eingestuft. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird der Surrogatparameter CD4-Zellzahl ergänzend dargestellt. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist allerdings zu beachten, dass Ergebnisse für den eigentlich interessierenden Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C) vorliegen.

### **3 Kosten der Therapie**

#### **3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

##### **3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Die Infektion mit dem HIV-1 stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation von BIC/FTC/TAF [3]. BIC/FTC/TAF ist indiziert für die Behandlung von HIV-1 bei Erwachsenen. Bei dem HI-Virus dürfen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-inhibitoren (INIs), FTC oder Tenofovir nachgewiesen worden sein.

Außerdem ist eine Behandlung mit BIC/FTC/TAF bei Patientinnen und Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von < 30 ml/min nicht empfohlen [3].

Der G-BA unterteilt die Zielpopulation in therapienaive und vorbehandelte Patientinnen und Patienten.

##### **3.1.2 Therapeutischer Bedarf**

Der pU reklamiert für BIC/FTC/TAF sehr gute Verträglichkeits-, Resistenz- und Sicherheitsprofile. Außerdem soll die einfache Einnahme – 1 Tablette pro Tag – die Adhärenz dauerhaft erhöhen.

##### **3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

###### **1) Therapienaive Patientinnen und Patienten**

Zur Ermittlung der Anzahl der Erwachsenen in der Zielpopulation zieht der pU Angaben aus dem Epidemiologischen Bulletin des Robert Koch-Instituts (RKI) [36] vom November 2017 heran. Der pU bildet die Summe aus den 3100 Patientinnen und Patienten, die sich entsprechend den darin enthaltenen Schätzungen der Inzidenz im Jahr 2016 neu infiziert haben dürften und einem Pool von den vom pU geschätzten 10 500 diagnostizierten, aber zum Jahresende 2016 noch nicht mit ART behandelten Patientinnen und Patienten. Jedoch berücksichtigt er die bisher nicht diagnostizierten Patientinnen und Patienten (12 700) in der Berechnung nicht.

Ausgehend von 2 deutschen Kohortenstudien geht der pU davon aus, dass 5,9 % der Patientinnen und Patienten Primärresistenzen gegen nukleosidische / nukleotidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs) aufweisen [37,38] und damit für eine Gabe von BIC/FTC/TAF nicht infrage kommen. Primärresistenzen gegen INIs sind sehr selten und können – laut pU – für die Berechnung der Zielpopulation vernachlässigt werden.

Des Weiteren soll die Therapie bei Patientinnen und Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von < 30 ml/min nicht eingeleitet werden. Der pU nimmt einen Anteilswert von 0,45 % an [39,40], der ebenfalls für eine Gabe von BIC/FTC/TAF nicht in Betracht zu ziehen ist.

Weiterhin trifft der pU die Annahme, dass 87,5 % der deutschen Wohnbevölkerung gesetzlich krankenversichert ist [41,42]. Damit kommen laut pU insgesamt 11 148 therapienaive GKV-Patientinnen und -Patienten für die Gabe von BIC/FTC/TAF infrage.

## 2) Vorbehandelte Patientinnen und Patienten

Auf Grundlage der Angaben zu den Patientenzahlen vom RKI [36,43,44] und unter der Annahme einer Rate von 10 % von Patientinnen und Patienten mit antiretroviraler Initialtherapie aller Patientinnen und Patienten mit einer ART [45] sowie konstanten Neuinfektionen geht der pU von 5200 Patientinnen und Patienten aus, die 2016 mit einer ART beginnen. Zuzüglich der 64 900 Patientinnen und Patienten mit ART im Jahr 2016 sowie abzüglich der 460 Todesfälle [36] rechnet der pU für das Jahr 2017 mit 69 640 Patientinnen und Patienten mit einer ART.

Der pU geht davon aus, dass die Rate der Resistenzmutationen gegenüber Raltegravir (RAL) bei 1,4 % [46], gegenüber Elvitegravir (EVG) bei 0,9 % [11,12,36] und gegenüber Dolutegravir (DTG) bei 2,6 % liegt [6]. Insgesamt geht er davon aus, dass insgesamt 4,9 % der Patientinnen und Patienten Resistenzen gegen INIs aufweisen. Außerdem nimmt er an, dass die Rate an Resistenzmutationen gegenüber FTC bei 3,46 % [47,48] und gegenüber TDF bei 0,2 % liegt [49]. Er geht somit von 3,66 % der Patienten und Patientinnen aus, die eine Resistenz gegenüber ein NRTI aufweisen. Zusammen liegen die Resistenzen gegen NRTIs oder INIs bei 8,38 % unter der Annahme, dass die Resistenzen gegen die beiden Wirkstoffklassen unabhängig voneinander sind.

Des Weiteren soll die Therapie bei Patientinnen und Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von < 30 ml/min nicht eingeleitet werden. Der pU nimmt einen Anteilswert von 0,45 % an [39,40], der ebenfalls für eine Gabe von BIC/FTC/TAF nicht in Betracht zu ziehen ist.

Weiterhin trifft der pU die Annahme, dass 87,5 % der deutschen Wohnbevölkerung gesetzlich krankenversichert sind [41,42]. Damit kommen laut pU 55 577 vorbehandelte GKV-Patientinnen und -Patienten für die Gabe von BIC/FTC/TAF infrage.

## **Bewertung des Vorgehens des pU**

Der pU grenzt die Patientinnen und Patienten nicht auf Erwachsene ein. Dies ist nachvollziehbar, da die Anzahl von Kindern im Alter von < 18 Jahren, die im Jahr 2018 mit HIV infiziert sind, 273 beträgt [50]. Diese Anzahl ist im Vergleich zur Anzahl der Erwachsenen bzw. zur Gesamtzahl der Erwachsenen und der Kinder so gering, dass die Kinder nicht weiter betrachtet werden.

## 1) Therapienaive Patientinnen und Patienten

Die Ausgangspopulation bilden neu infizierte sowie diagnostizierte aber therapienaive Patientinnen und Patienten. Dies ist nachvollziehbar. Weiterhin ist es möglich, dass auch bisher nicht diagnostizierte Patientinnen und Patienten (12 700) [36], die aufgrund eines verbesserten Erfassungsgrads in Risikopopulationen als HIV-Infizierte erkannt werden, mit einer initialen ART beginnen. Laut der Dossievorlage ist als Zielpopulation die Anzahl an Patientinnen und Patienten in der GKV anzugeben, die für das Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt.

Der pU geht davon aus, dass 5,9 % der Patientinnen und Patienten Primärresistenzen gegen NRTI aufweisen [37,38]. Gemäß der Fachinformation von BIC/FTC/TAF [3] sind die Primärresistenzen speziell gegen FTC oder Tenofovir von Interesse anstatt gegen die Wirkstoffklasse NRTI. Laut der ClinSurv-Resistenzstudie [51] liegen die Primärresistenzen gegen FTC bzw. Tenofovir bei 0,8 % bzw. 0 %. Der pU geht davon aus, dass keine Primärresistenzen gegen INIs vorliegen. In der ClinSurv-Resistenzstudie [52] bestätigt sich das seltene Vorliegen von Primärresistenzen gegen INIs mit 0 %.

Eigene Berechnungen ergeben 11 752 therapienaive Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation. Berücksichtigt man auch bisher nicht diagnostizierte Patientinnen und Patienten, vergrößert sich die Anzahl der therapienaiven Patientinnen und Patienten entsprechend.

## 2) Vorbehandelte Patientinnen und Patienten

Der pU ermittelt zunächst Resistenzmutationen gegenüber RAL, EVG und DTG überwiegend auf Basis von Zulassungsstudien. Anschließend bildet er eine Summe daraus. Somit geht er davon aus, dass 4,9 % der Patientinnen und Patienten Resistenzen gegen INIs aufweisen. Präzisere Daten zu den Resistenzen gegen INIs ergeben sich aus der ClinSurv-Resistenzstudie [52]. Resistenzen gegen INIs weisen hier 7 % der ART-vorbehandelten Patientinnen und Patienten auf.

Der pU stützt seine Annahme zu der Resistenzhäufigkeit gegenüber FTC auf 2 Quellen [47,48]. Es handelt sich um jeweils eine französische und eine US-amerikanische Stichprobe, in denen 14,8 % bzw. 17,9 % als Raten der Resistenzmutationen gegenüber FTC dokumentiert werden. Der vom pU auf dieser Grundlage berechnete Wert von 3,46 % lässt sich nicht reproduzieren, da im Dossier nur angegeben wird, dass eine Gewichtung nach Aktualität der Angaben und eine Extrapolation stattgefunden haben. Darüber hinaus ist unklar, ob die zugrunde liegenden Populationen zur Resistenzermittlung repräsentativ für die GKV-Zielpopulation sind. In der ClinSurv-Resistenzstudie [51] liegen die Resistenzen gegen FTC bzw. Tenofovir bei 34 % bzw. 2,4 %.

Zusammen liegen die Resistenzen gegen INIs, FTC oder Tenofovir bei ca. 40 % unter der Annahme, dass die Resistenzen gegen INIs, FTC oder Tenofovir unabhängig voneinander sind.

Eigene Berechnungen ergeben 36 396 vorbehandelte Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

### **Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Aufgrund der derzeitigen Überlebensraten und der damit geringen Anzahl von Todesfällen geht der pU von einem Anstieg der Prävalenz aus. Diese Angabe ist plausibel.

#### **3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

Der pU beansprucht einen geringen Zusatznutzen für die therapienaiven Patientinnen und Patienten. Die Anzahl der GKV-Mitglieder in dieser Gruppe gibt der pU mit 11 148 Patientinnen und Patienten an. Für diese Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einem geringen Zusatznutzen gelten die gleichen Kritikpunkte, die unter Abschnitt 3.1.3 beschrieben werden.

Der pU beansprucht für die vorbehandelten Patientinnen und Patienten keinen Zusatznutzen.

In der Nutzenbewertung erfolgt eine Aufteilung in der vorbehandelten Patientengruppe mit und ohne Umstellungsindikation. Bei der vorbehandelten Patientengruppe ohne Umstellungsindikation wird ein unterschiedliches Ausmaß des Zusatznutzens in Abhängigkeit des Geschlechts identifiziert. Dem Epidemiologischen Bulletin vom RKI ist zu entnehmen, dass zum Ende 2016 61 200 Männer und 14 600 Frauen mit einer HIV-Diagnose leben [36]. Daraus ergibt sich eine Geschlechtsverteilung von 80,7 % Männern und 19,3 % Frauen.

### **3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Für therapienaive erwachsene Patientinnen und Patienten legt der G-BA DTG oder Rilpivirin (RPV) jeweils in Kombination mit 2 NRTIs (TAF oder Tenofovirdisoproxil plus FTC oder ABC plus 3TC) als zweckmäßige Vergleichstherapie fest.

Für vorbehandelte erwachsene Patientinnen und Patienten legt der G-BA eine individuelle ART in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere bei Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen, als zweckmäßige Vergleichstherapie fest.

Der pU operationalisiert die individuelle ART indem er Therapieregime bestehend aus 2 NRTIs und einem 3. Kombinationspartner darstellt. Bezug nehmend auf vorangegangene Dossierbewertungen ist diese inhaltliche Operationalisierung der individuellen ART plausibel.

### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von BIC/FTC/TAF und den zweckmäßigen Vergleichstherapien sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fachinformationen [3-6,9,11,13,53-61].

Der pU geht für alle Wirkstoffe von einer kontinuierlichen Therapie aus.

### **3.2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch von BIC/FTC/TAF und den zweckmäßigen Vergleichstherapien sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fachinformationen [3-6,9,11,13,53-61].

### **3.2.3 Kosten**

Die Angaben des pU zu den Kosten von BIC/FTC/TAF geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.07.2018, der erstmaligen Listung, wieder.

Die Angaben des pU zu den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien geben den korrekten Stand der Lauer-Taxe vom 01.05.2018 wieder.

### **3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Vor der Anwendung von ABC/3TC ist eine Überprüfung des Vorhandenseins des Human-Leukocyte-Antigen(HLA)-B\*5701-Allels notwendig [55]. Dafür setzt der pU die Leistung „Serologische HLA-Typisierung der Klasse I Antigene HLA-A, -B, -C“ (EBM 32935) in Höhe von 76,70 € für das 1. Jahr an [62]. Diese Leistung entfällt in den Folgejahren.

Vor der Anwendung von MRC ist ein genotypischer Test notwendig [60]. Dafür setzt der pU die Leistung „Genotypische Untersuchung des HI-Virus vor Gabe CCR5-Korezeptor-Antagonisten“ (EBM 32821) in Höhe von 260,00 € für das 1. Jahr an [62]. Diese Leistung entfällt in den Folgejahren.

### **3.2.5 Jahrestherapiekosten**

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 32 in Abschnitt 4.4.

Die Jahrestherapiekosten beinhalten sowohl für die zu bewertende Therapie als auch für die zweckmäßigen Vergleichstherapien ausschließlich die Arzneimittelkosten.

Der pU ermittelt für BIC/FTC/TAF Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in Höhe von 11 192,89 € Diese sind nachvollziehbar und plausibel.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie für die therapienaive Patientengruppe sind plausibel.

Für die vorbehandelte Patientengruppe gibt der pU an, dass die kostengünstigste Kombination RAL + FTC/Tenofoviridisoproxil (10 732,06 € ab dem 2. Jahr) und die kostenintensivste Kombination Maraviroc (MRC) + FTC/TAF (20 133,77 € ab dem 2. Jahr) ist.

Die Operationalisierung des pU der kostenintensiven Kombination ist plausibel. Eine kostengünstigere Variante ist jedoch die Kombination mit Efavirenz (EFV) + FTC/Tenofoviridisoproxil.

### 3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass gemäß der Fachinformation von BIC/FTC/TAF [3] lediglich eine Kontraindikation bei einer gleichzeitigen Anwendung von Rifampicin und Johanniskraut besteht. Aufgrund von verfügbaren alternativen Therapieoptionen für die entsprechenden Kontraindikationen geht der pU von keiner Einschränkung der Versorgungsanteile aus.

Es ist jedoch auch eine Eingrenzung der Patientinnen und Patienten z. B. durch eine Nierenfunktionsstörung (bei einer Kreatinin-Clearance von < 30 ml/min) und schwerer Leberfunktionsstörung zu beachten.

Angaben zur Eingrenzung der GKV-Zielpopulation durch das Vorliegen einer Nierenfunktionsstörung (bei einer Kreatinin-Clearance von < 30 ml/min) gibt der pU bei der Herleitung der GKV-Zielpopulation an (siehe Abschnitt 3.1.3 in der vorliegenden Dossierbewertung).

Zudem wird gemäß der Fachinformation [3] bei Patientinnen und Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen die Anwendung von BIC/FTC/TAF nicht empfohlen. Es finden sich keine Angaben im Dossier zur Größe dieser Patientengruppe.

Weiterhin erwartet der pU Abbruchraten von ca. 0,5 % für therapienaive Patientinnen und Patienten und 1,0 % für vorbehandelte Patientinnen und Patienten für BIC/FTC/TAF.

Überdies geht der pU davon aus, dass in 2018 etwa 7 % der therapienaiven Patientengruppe auf BIC/FTC/TAF eingestellt wird. Hinsichtlich der vorbehandelten Patientengruppe erwartet der pU, dass etwa 31 % auf BIC/FTC/TAF umgestellt werden.

### 3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Der pU gibt 66 725 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation an, darunter 11 148 therapienaive und 55 577 vorbehandelte Patientinnen und Patienten. Eigene Berechnungen ergeben 11 752 therapienaive und 36 396 vorbehandelte Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation. Die Abweichungen sind auf die unterschiedlich angenommenen Raten an Resistenzmutationen zurückzuführen. Berücksichtigt man auch bisher nicht diagnostizierte

Patientinnen und Patienten, vergrößert sich die Anzahl der therapienaiven Patientinnen und Patienten entsprechend.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für BIC/FTC/TAF und für die therapienaive Patientengruppe sind plausibel. Für die vorbehandelte Patientengruppe gibt der pU an, dass die kostengünstigste Kombination RAL + FTC/Tenofovirdisoproxil (10 732,06 € ab dem 2. Jahr) und die kostenintensivste Kombination MRC + FTC/TAF (20 133,77 € ab dem 2. Jahr) ist. Die Operationalisierung des pU für die kostenintensive Kombination ist plausibel. Eine kostengünstigere Variante stellt jedoch die Kombination mit EFV + FTC/Tenofovirdisoproxil dar.



## 4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid wird zur Behandlung von Erwachsenen angewendet, die mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) infiziert sind. Bei dem HI-Virus dürfen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der Integraseinhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir nachgewiesen worden sein.

### 4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von BIC/FTC/TAF sind je nach Fragestellung unterschiedlich.

Tabelle 30 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 30: BIC/FTC/TAF – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	therapienaive Erwachsene, die mit dem HIV-1 infiziert sind <sup>b</sup>	Rilpivirin oder <b>Dolutegravir</b> jeweils in Kombination mit 2 Nukleosid-/Nukleotidanaloga ( <b>Tenofovir</b> disoproxil/ <b>alafenamid plus Emtricitabin</b> oder <b>Abacavir plus Lamivudin</b> )	Zusatznutzen nicht belegt
2	vorbehandelte Erwachsene, die mit dem HIV-1 infiziert sind <sup>b</sup>	eine individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen	Zusatznutzen nicht belegt
	mit Umstellungsindikation		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Frauen: Hinweis auf einen geringeren Nutzen</li> <li>▪ Männer: Zusatznutzen nicht belegt</li> </ul>
	ohne Umstellungsindikation		
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert.</p> <p>b: Bei dem HI-Virus dürfen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der Integraseinhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir nachgewiesen worden sein.</p> <p>BIC: Bictegravir, FTC: Emtricitabin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TAF: Tenofoviralafenamid</p>			

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

### 4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 31: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten	Kommentar
BIC/FTC/TAF	Erwachsene mit HIV-1-Infektion. Bei dem HI-Virus dürfen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der INIs, FTC oder Tenofovir nachgewiesen worden sein.	66 725 <sup>a</sup>	Eigene Berechnungen ergeben 11 752 therapienaive und 36 396 vorbehandelte Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation. Die Abweichungen sind auf die unterschiedlich angenommenen Raten an Resistenzmutationen zurückzuführen. Berücksichtigt man auch bisher nicht diagnostizierte Patientinnen und Patienten, vergrößert sich die Anzahl der therapienaive Patientinnen und Patienten entsprechend.
	Davon:		
	therapienaiv	11 148 <sup>a</sup>	
	vorbehandelt	55 577 <sup>a</sup>	
	mit Umstellungsindikation	keine Angabe	
	ohne Umstellungsindikation	keine Angabe	
	männlich	80,7 % <sup>b</sup>	
	weiblich	19,3 % <sup>b</sup>	
<p>a: Angaben des pU  b: Die Schätzung beruht auf dem Epidemiologischen Bulletin vom RKI [36].  BIC: Bictegravir; FTC: Emtricitabin; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; INI: Integraseinhibitor; pU: pharmazeutischer Unternehmer;  TAF: Tenofovirafenamid</p>			

#### 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 32: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin beziehungsweise Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in €	Kommentar
BIC/FTC/TAF	Erwachsene mit HIV-1-Infektion. Bei dem HI-Virus dürfen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der INIs, FTC oder Tenofovir nachgewiesen worden sein.	11 192,89	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind plausibel.
DTG oder RPV jeweils in Kombination mit 2 NRTI (TAF oder Tenofoviridisoproxil + FTC oder ABC + 3TC)	therapienaive Erwachsene	9 455,98 <sup>b</sup> – 16 466,82 <sup>b</sup>	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind plausibel.
individuelle ART	vorbehandelte Erwachsene	10 732,06 <sup>b</sup> – 20 133,77 <sup>b</sup>	Der pU gibt an, dass die kostengünstigste Kombination RAL + FTC/Tenofoviridisoproxil und die kostenintensivste Kombination MRC + FTC/TAF ist. Die Operationalisierung des pU für die kostenintensive Kombination ist plausibel. Eine kostengünstigere Variante ist jedoch die Kombination mit EFV + FTC/Tenofoviridisoproxil.
<p>a: Angaben des pU. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich die Arzneimittelkosten.  b: Kosten ab dem 2. Jahr  3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; ART: antiretrovirale Therapie; BIC: Bictegravir; DTG: Dolutegravir;  EFV: Efavirenz; FTC: Emtricitabin; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; INI: Integraseinhibitor; MRC: Maraviroc; NRTI: nukleosidischer / nukleotidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RAL: Raltegravir;  RPV: Rilpivirin; TAF: Tenofoviralfenamid</p>			

#### 4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

*„Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind in Fach- und Gebrauchsinformation sowie Risk-Management-Plan beschrieben. Die Therapie sollte nur durch einen Arzt eingeleitet werden, der in der Behandlung der HIV-Infektion erfahren ist. BIC/FTC/TAF sollte einmal täglich eingenommen werden. Die Einnahme kann unabhängig von einer Mahlzeit erfolgen. Die Filmtabletten dürfen nicht zerkaut, zerkleinert oder geteilt werden. Obwohl es sich gezeigt hat, dass die erfolgreiche Virussuppression durch eine ART das Risiko einer sexuellen Übertragung erheblich reduziert, kann ein Restrisiko nicht ausgeschlossen werden. Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung der Übertragung sollten gemäß nationaler Leitlinien getroffen werden.“*

*BIC/FTC/TAF darf nicht gleichzeitig mit Rifampicin und Johanniskraut (Hypericum perforatum) angewendet werden und im Nüchternzustand nicht gleichzeitig mit magnesium-/aluminiumhaltigen Antazida oder eisenhaltigen Ergänzungsmitteln eingenommen werden. BIC/FTC/TAF muss mindestens 2 Stunden vor, oder mit Nahrung 2 Stunden nach, magnesium-/aluminiumhaltigen Antazida eingenommen werden und muss mindestens 2 Stunden vor der Einnahme von eisenhaltigen Ergänzungsmitteln oder zusammen mit Nahrung eingenommen werden.*

*In der Fachinformation sind folgende Warnhinweise aufgeführt:*

- *Patienten mit HIV-Infektion und Hepatitis-B- oder -C-Koinfektion*
- *Lebererkrankung*
- *Gewicht und metabolische Parameter*
- *Mitochondriale Dysfunktion nach Exposition in utero*
- *Immun-Reaktivierungs-Syndrom*
- *Opportunistische Infektionen*
- *Osteonekrose*
- *Nephrotoxizität*
- *Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln*

*Eine Dosisanpassung von BIC/FTC/TAF bei Patienten mit einer geschätzten CrCl von  $\geq 30$  mL/min ist nicht erforderlich. Die Einleitung einer Behandlung mit BIC/FTC/TAF wird bei*

*Patienten mit einer geschätzten CrCl <30 mL/min nicht empfohlen, da zur Anwendung von BIC/FTC/TAF in dieser Population keine ausreichenden Daten vorliegen.*

*Eine Dosisanpassung von BIC/FTC/TAF bei Patienten mit einer leichten (Child-Pugh-Klasse A) oder mittelgradigen (Child-Pugh-Klasse B) Leberfunktionsstörung ist nicht erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) wurde BIC/FTC/TAF nicht untersucht; deshalb wird die Anwendung von BIC/FTC/TAF bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen*

*Es liegen begrenzte Daten zur Anwendung von BIC/FTC/TAF bei Patienten im Alter von 65 Jahren und darüber vor. Eine Dosisanpassung von BIC/FTC/TAF bei älteren Patienten ist nicht erforderlich.*

*Die Sicherheit und Wirksamkeit von BIC/FTC/TAF bei Kindern <18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.*

*Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von BIC oder TAF bei Schwangeren vor. Weitreichende Erfahrungen an schwangeren Frauen deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität in Verbindung mit FTC hin. BIC/FTC/TAF sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potentielle Nutzen das potentielle Risiko für das ungeborene Kind rechtfertigt. Es gibt keine ausreichenden Informationen über die Auswirkungen der Wirkstoffe von BIC/FTC/TAF auf Neugeborene/Kleinkinder, deshalb sollte BIC/FTC/TAF in der Stillzeit nicht angewendet werden. Um eine Übertragung von HIV auf das Kind zu vermeiden, wird empfohlen, dass HIV-infizierte Frauen auf keinen Fall stillen.“*

## 5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Gilead. Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 06.2018 [Zugriff: 03.08.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. ViiV Healthcare. Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 03.2018 [Zugriff: 03.08.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Gilead. Descovy: Fachinformation [online]. 03.2018 [Zugriff: 22.08.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. ViiV Healthcare. Tivicay 10 mg/25 mg/50 mg Filmtabletten (Dolutegravir): Fachinformation. 07.2017.
7. 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.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-5-0.pdf>.
9. Abbvie. Norvir 100 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 05.2018 [Zugriff: 03.08.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
10. Gilead. Tybost 150 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 05.2018 [Zugriff: 03.08.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
11. Gilead. Genvoya 150 mg / 150 mg / 200 mg / 10 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 03.2018 [Zugriff: 03.08.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
12. Gilead. Stribild 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 05.2018 [Zugriff: 03.08.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
13. Ratiopharm. Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil-ratiopharm 200 mg/245 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
14. Brockhaus AC, Bender R, Skipka G. The Peto odds ratio viewed as a new effect measure. *Stat Med* 2014; 33(28): 4861-4874.

15. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7(3): 177-188.
16. Deutsche AIDS-Gesellschaft. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion: Version 7 auf der Basis der Konsensuskonferenz vom 29.11.2017 [online]. 2018 [Zugriff: 22.08.2018]. URL: <https://daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/Deutsch%20Osterreichische%20Leitlinien%20zur%20antiretroviralen%20Therapie%20der%20HIV%201%20Infektion.pdf>.
17. Carr A, Hoy J, Pozniak A. The ethics of switch/simplify in antiretroviral trials: non-inferior or just inferior? *PLoS Med* 2012; 9(7): e1001240.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil (neues Anwendungsgebiet). 19.06.2014.
19. Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 39. Berlin: RKI; 2017. URL: [http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2017/Ausgaben/39\\_17.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2017/Ausgaben/39_17.pdf?__blob=publicationFile).
20. European Medicines Agency. Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection [online]. 28.04.2016. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2016/07/WC500209918.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/07/WC500209918.pdf).
21. Food and Drug Administration. Human immunodeficiency virus-1 infection: developing antiretroviral drugs for treatment; guidance for industry; revision 1 [online]. 11.2015 [Zugriff: 22.08.2018]. URL: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm355128.pdf>.
22. Schneider E, Whitmore S, Glynn KM, Dominguez K, Mitsch A, McKenna MT. Revised surveillance case definitions for HIV infection among adults, adolescents, and children aged <18 months and for HIV infection and AIDS among children aged 18 months to <13 years: United States, 2008. *MMWR Recomm Rep* 2008; 57(RR-10): 1-12.
23. European Aids Clinical Society. Guidelines: version 9.0 [online]. 10.2017 [Zugriff: 06.08.2018]. URL: [http://www.eacsociety.org/files/guidelines\\_9.0-english.pdf](http://www.eacsociety.org/files/guidelines_9.0-english.pdf).
24. Justice AC, Holmes W, Gifford AL, Rabeneck L, Zackin R, Sinclair G et al. Development and validation of a self-completed HIV symptom index. *J Clin Epidemiol* 2001; 54(Suppl 1): S77-S90.
25. Khanna D, Hays RD, Maranian P, Seibold JR, Impens A, Mayes MD et al. Reliability and validity of the University of California, Los Angeles Scleroderma Clinical Trial Consortium Gastrointestinal Tract Instrument. *Arthritis Rheum* 2009; 61(9): 1257-1263.

26. Maruish ME (Ed). User's manual for the SF-36v2 Health Survey. Lincoln: QualityMetric; 2011.
27. Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989; 28(2): 193-213.
28. Mollayeva T, Thurairajah P, Burton K, Mollayeva S, Shapiro CM, Colantonio A. The Pittsburgh sleep quality index as a screening tool for sleep dysfunction in clinical and non-clinical samples: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2016; 25: 52-73.
29. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Emtricitabin, Rilpivirin, Tenofoviridisoproxil [online]. 05.07.2012. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1980/2012-07-05\\_AM-RL-XII\\_Emtricitabin-Rilpivirin-Tenofovir\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1980/2012-07-05_AM-RL-XII_Emtricitabin-Rilpivirin-Tenofovir_TrG.pdf).
30. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Rilpivirin: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A12-04 [online]. 12.04.2012 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 127). URL: [https://www.iqwig.de/download/A12-04\\_Rilpivirin\\_Nutzenbewertung\\_35a\\_SGB\\_V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A12-04_Rilpivirin_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf).
31. Gemeinsamer Bundesausschuss. HIV-Resistenztestung: Unterausschuss „Ärztliche Behandlung“ des Gemeinsamen Bundesausschusses. 06.05.2004.
32. Marschner IC, Collier AC, Coombs RW, D'Aquila RT, DeGruttola V, Fischl MA et al. Use of changes in plasma levels of human immunodeficiency virus type 1 RNA to assess the clinical benefit of antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 1998; 177(1): 40-47.
33. Hill AM, DeMasi R, Dawson D. Meta-analysis of antiretroviral effects on HIV-1 RNA, CD4 cell count and progression to AIDS or death. *Antivir Ther* 1998; 3(3): 139-145.
34. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Elvitegravir-Fixkombination: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-25 [online]. 12.09.2013 [Zugriff: 13.08.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 191). URL: [https://www.iqwig.de/download/A13-25\\_Elvitegravir-Fixkombination\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A13-25_Elvitegravir-Fixkombination_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
35. Hughes MD. The evaluation of surrogate endpoints in practice: experience in HIV. In: Burzykowski T, Molenberghs G, Buyse M (Ed). *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005. S. 295-321.
36. Robert Koch-Institut. *Epidemiologisches Bulletin* Nr. 47. Berlin: RKI; 2017. URL: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2017/Ausgaben/47\\_17.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2017/Ausgaben/47_17.pdf?__blob=publicationFile).



37. Oette M, Reuter S, Kaiser R, Lengauer T, Fätkenheuer G, Knechten H et al. Epidemiology of transmitted drug resistance in chronically HIV-infected patients in Germany: the RESINA study 2001-2009. *Intervirology* 2012; 55(2): 154-159.
38. Zu Knyphausen F, Scheufele R, Kücherer C, Jansen K, Somogyi S, Dupke S et al. First line treatment response in patients with transmitted HIV drug resistance and well defined time point of HIV infection: updated results from the German HIV-1 seroconverter study. *PLoS One* 2014; 9(5): e95956.
39. Holman R, Gras L, De Wolf F. The prevalence of moderately and severely reduced estimated glomerular filtration rate and kidney failure in HIV positive patients living in the Netherlands. In: Netherlands Conference on HIV Pathogenesis, Epidemiology, Prevention and Treatment (NCHIV). 2011. Abstract number 44.
40. Ryom L, Mocroft A, Kirk O, Ross M, Reiss P, El-Sadr W et al. Predictors of advanced chronic kidney disease and end-stage renal disease in HIV-positive persons in D:A:D. In: CROI. 2013. Poster no. 810.
41. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln; KF18 Bund [online]. 01.2018. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2018Bund\\_Januar\\_2018.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2018Bund_Januar_2018.pdf).
42. Statistisches Bundesamt. 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland: Altersaufbau für 2017 [online]. 2015 [Zugriff: 03.05.2018]. URL: <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/#!y=2016&v=2&o=2015v1>.
43. Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 45. Berlin: RKI; 2015. URL: [http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2015/Ausgaben/45\\_15.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2015/Ausgaben/45_15.pdf?__blob=publicationFile).
44. Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 45. Berlin: RKI; 2016. URL: [http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2016/Ausgaben/45\\_16.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2016/Ausgaben/45_16.pdf?__blob=publicationFile).
45. Kollan C, Bartmeyer B, Bergmann F, Bogner J, Fritzsche C, Gillor D et al. Anzahl HIV-infizierter, die in Deutschland eine antiretrovirale Therapie beginnen oder erhalten (2006-2009): eine Schätzung, basierend auf den antiretroviralen Behandlungsdaten der ClinSurv-Kohorte und den antiretroviralen Verschreibungen der gesetzlich Versicherten. In: 5. Deutsch-Österreichischer AIDS-Kongress; Hannover. 2011. PW50.
46. Rockstroh JK, DeJesus E, Lennox JL, Yazdanpanah Y, Saag MS, Wan H et al. Durable efficacy and safety of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naive HIV-1-infected patients: final 5-year results from STARTMRK. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013; 63(1): 77-85.

47. Charpentier C, Lambert-Niclot S, Visseaux B, Morand-Joubert L, Storto A, Larrouy L et al. Evolution of the K65R, K103N and M184V/I reverse transcriptase mutations in HIV-1-infected patients experiencing virological failure between 2005 and 2010. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68(10): 2197-2198.
48. Miller MD, Haddad M, Su C, Gibbs C, McColl DJ, Guyer B. Trends in HIV-1 reverse transcriptase resistance-associated mutations and antiretroviral prescription data from 2003-2010. *Antivir Ther* 2012; 17(6): 993-999.
49. Reinheimer C, Wesner A, Keppler OT, Doerr HW, Herrmann E, Sturmer M et al. Prevalence of K65R in patients treated with tenofovir disoproxil fumarate: recommendations based on the Frankfurt HIV Cohort Study Resistance Database (FHCS-RD). *Med Microbiol Immunol* 2016; 205(4): 315-320.
50. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dolutegravir/Rilpivirin (HIV-Infektion): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-34 [online]. 13.09.2018 [Zugriff: 18.09.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 663). URL: [https://www.iqwig.de/download/A18-34\\_Dolutegravir-Rilpivirin\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A18-34_Dolutegravir-Rilpivirin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf).
51. Schmidt D, Kollan C, Fätkenheuer G, Schülter E, Stellbrink HJ, Noah C et al. Estimating trends in the proportion of transmitted and acquired HIV drug resistance in a long term observational cohort in Germany. *PLoS One* 2014; 9(8): e104474.
52. Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 28. Berlin: RKI; 2016. URL: [http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2016/Ausgaben/28\\_16.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2016/Ausgaben/28_16.pdf?__blob=publicationFile).
53. Gilead Sciences. Fachinformation Odefsey 200 mg/25 mg/25 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralafenamid); Stand der Information: April 2018.
54. Gilead Sciences. Fachinformation Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil); Stand der Information: Dezember 2017.
55. Hormosan Pharma. Abacavir/Lamivudin Hormosan 600 mg/300 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 02.2018 [Zugriff: 03.08.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
56. Janssen. Prezista 600 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 07.2017 [Zugriff: 03.08.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
57. Janssen-Cilag. Fachinformation Edurant 25 mg Filmtabletten (Rilpivirin); Stand der Information: August 2017.
58. Janssen-Cilag. Fachinformation Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg Filmtabletten (Darunavir/Cobicicstat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid); Stand der Information: Oktober 2017.
59. Merck Sharp & Dohme. Isentress 600 mg Filmtabletten (Raltegravir): Fachinformation. 03.2018.

60. ViiV Healthcare. Celsentri 20 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Maraviroc):  
Fachinformation. 03.2018.

61. ViiV Healthcare. Celsentri 25 mg/75 mg/150 mg/300 mg Filmtabletten (Maraviroc):  
Fachinformation. 07.2017.

62. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche  
Leistungen; Stand: 1. Quartal 2018 [online]. URL: <http://www.kbv.de/html/online-ebm.php>;  
[http://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_Stand\\_1\\_Quartal\\_2018.pdf](http://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_1_Quartal_2018.pdf)

## Anhang A – Ergebnisse (Fragestellung 1)

### A.1 Abbildungen der Metaanalysen (Fragestellung 1)

BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie  
AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C)  
Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

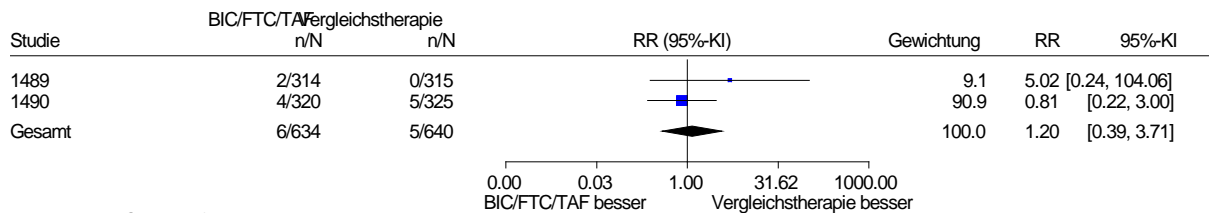


Abbildung 1: Metaanalyse, Morbidität: AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: RR

BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie  
Virologisches Ansprechen (HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml)  
Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

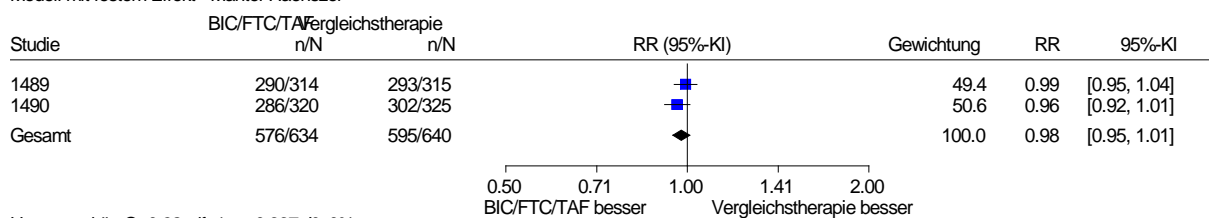


Abbildung 2: Metaanalyse, Morbidität: Surrogatendpunkt virologisches Ansprechen (HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: RR

BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie  
Virologisches Versagen (HIV-1 RNA  $\geq$  50 Kopien/ml)  
Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel (zur Darstellung der Gewichte)

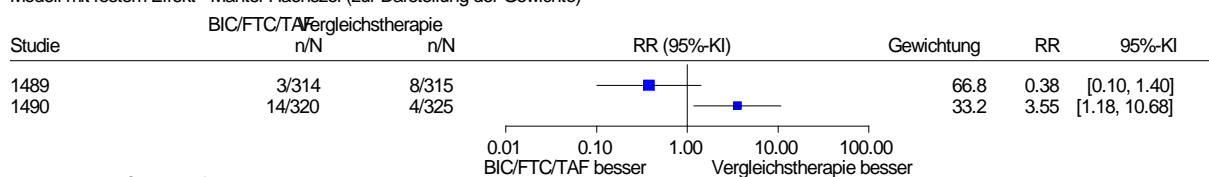
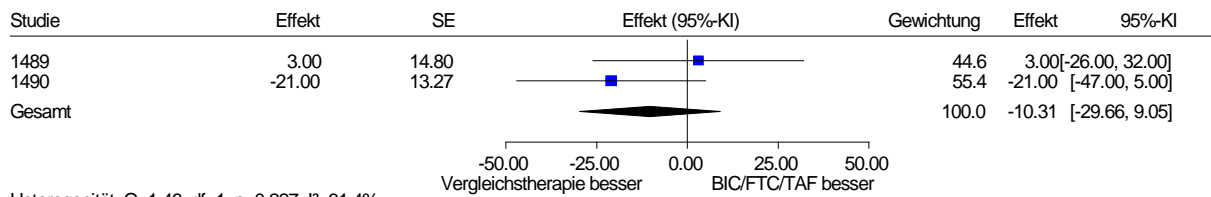


Abbildung 3: Metaanalyse, Morbidität: Surrogatendpunkt virologisches Versagen (HIV-1 RNA  $\geq$  50 Kopien/ml), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: RR

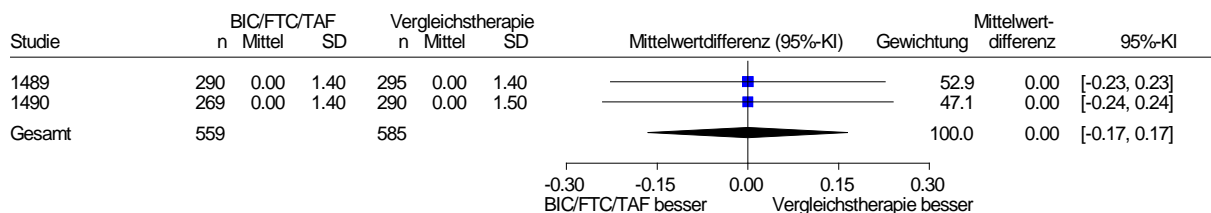
BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie  
 CD4-Zellzahl/ $\mu$ l  
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität:  $Q=1.46$ ,  $df=1$ ,  $p=0.227$ ,  $I^2=31.4\%$   
 Gesamteffekt: Z Score=-1.04,  $p=0.297$

Abbildung 4: Metaanalyse, Morbidität: Surrogatendpunkt CD4-Zellzahl/ $\mu$ l, BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: MD

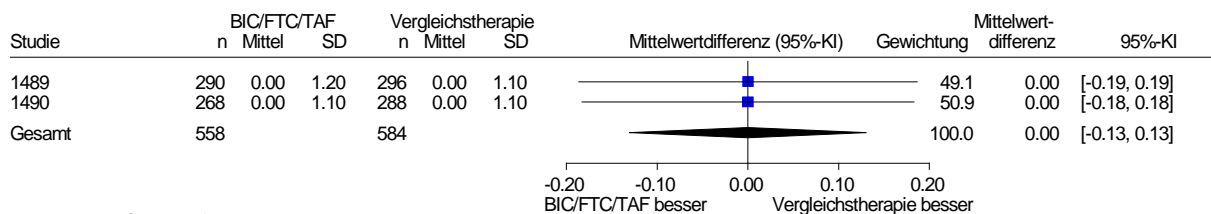
BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie  
 Fatigue oder Energieverlust  
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität:  $Q=0.00$ ,  $df=1$ ,  $p=1.000$ ,  $I^2=0\%$   
 Gesamteffekt: Z Score=0.00,  $p=1.000$

Abbildung 5: Metaanalyse, Symptomatik: Fatigue oder Energieverlust (HIV-SI), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: MD

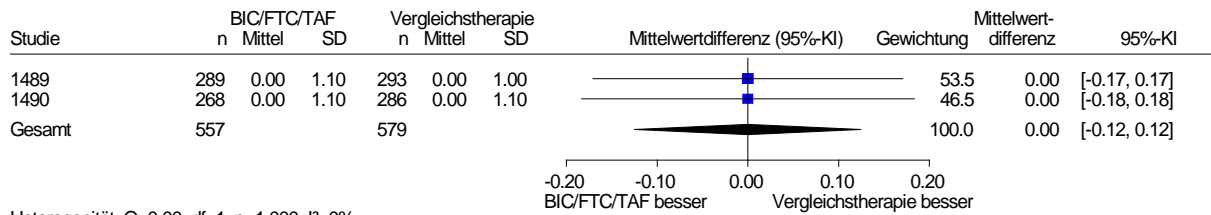
BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie  
 Fieber, Schüttelfrost oder Schweißausbrüche  
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität:  $Q=0.00$ ,  $df=1$ ,  $p=1.000$ ,  $I^2=0\%$   
 Gesamteffekt: Z Score=0.00,  $p=1.000$

Abbildung 6: Metaanalyse, Symptomatik: Fieber, Schüttelfrost oder Schweißausbrüche (HIV-SI), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: MD

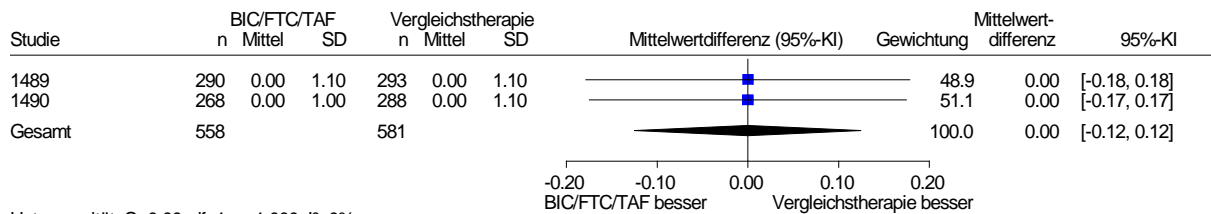
BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie  
Schwindelgefühl oder Benommenheit  
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität:  $Q=0.00$ ,  $df=1$ ,  $p=1.000$ ,  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=0.00,  $p=1.000$

Abbildung 7: Metaanalyse, Symptomatik: Schwindelgefühl oder Benommenheit (HIV-SI), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: MD

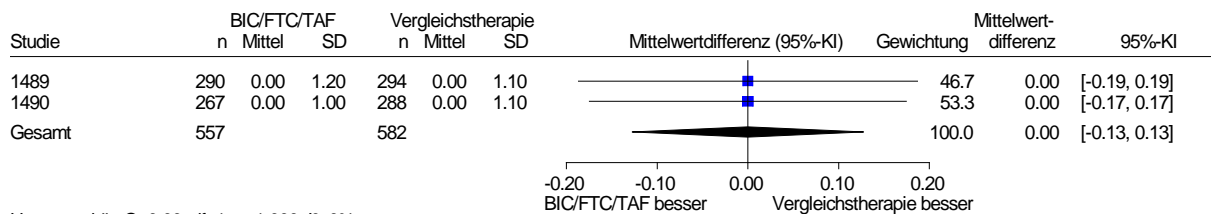
BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie  
Schmerzen, Taubheit oder Kribbeln in den Händen oder Füßen  
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität:  $Q=0.00$ ,  $df=1$ ,  $p=1.000$ ,  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=0.00,  $p=1.000$

Abbildung 8: Metaanalyse, Symptomatik: Schmerzen, Taubheit oder Kribbeln in den Händen oder Füßen (HIV-SI), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: MD

BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie  
Gedächtnisprobleme  
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität:  $Q=0.00$ ,  $df=1$ ,  $p=1.000$ ,  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=0.00,  $p=1.000$

Abbildung 9: Metaanalyse, Symptomatik: Gedächtnisprobleme (HIV-SI), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: MD

BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie

Übelkeit oder Erbrechen

Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

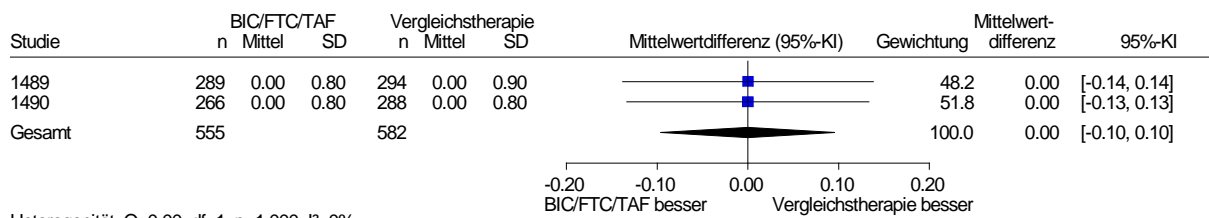


Abbildung 10: Metaanalyse, Symptomatik: Übelkeit oder Erbrechen (HIV-SI), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: MD

BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie

Diarrhö oder loser Stuhlgang

Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

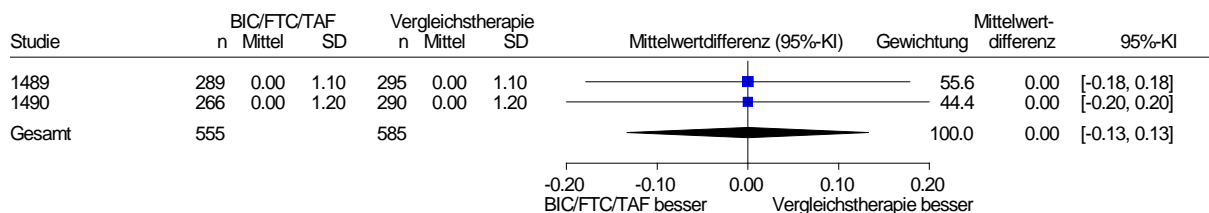


Abbildung 11: Metaanalyse, Symptomatik: Diarrhö oder loser Stuhlgang (HIV-SI), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: MD

BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie

Gefühl der Traurigkeit, Niedergeschlagenheit oder Depression

Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

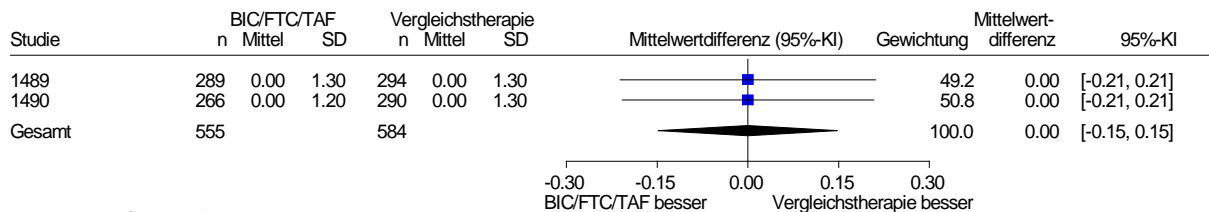
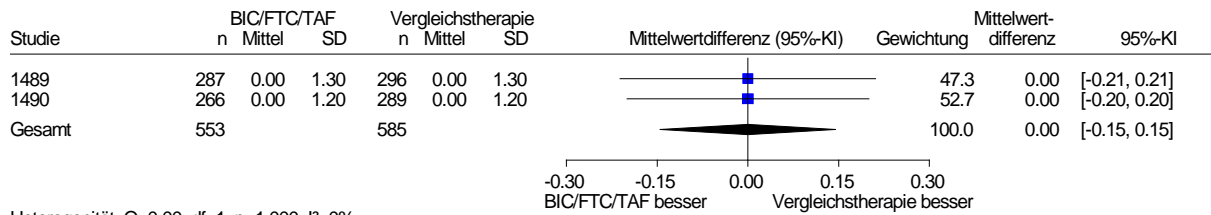


Abbildung 12: Metaanalyse, Symptomatik: Gefühl der Traurigkeit, Niedergeschlagenheit oder Depression (HIV-SI), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: MD

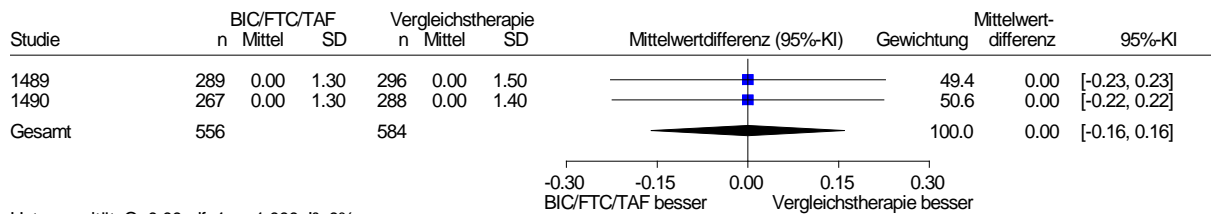
BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie  
Gefühl der Nervosität oder Angst  
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität:  $Q=0.00$ ,  $df=1$ ,  $p=1.000$ ,  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=0.00,  $p=1.000$

Abbildung 13: Metaanalyse, Symptomatik: Gefühl der Nervosität oder Angst (HIV-SI), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: MD

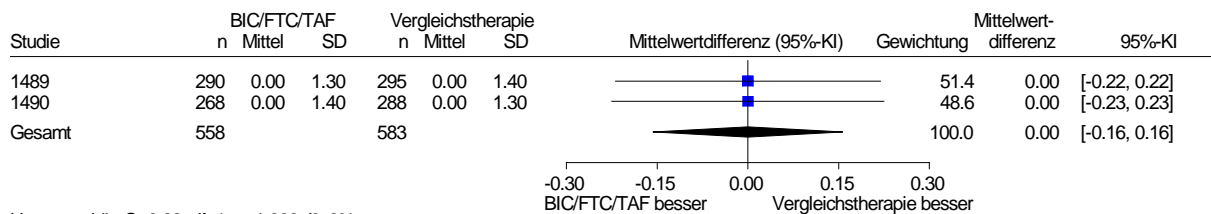
BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie  
Schwierigkeiten beim Einschlafen oder Durchschlafen  
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität:  $Q=0.00$ ,  $df=1$ ,  $p=1.000$ ,  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=0.00,  $p=1.000$

Abbildung 14: Metaanalyse, Symptomatik: Schwierigkeiten beim Einschlafen oder Durchschlafen (HIV-SI), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: MD

BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie  
Hautprobleme, z. B. Hautausschlag, Trockenheit oder Juckreiz  
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

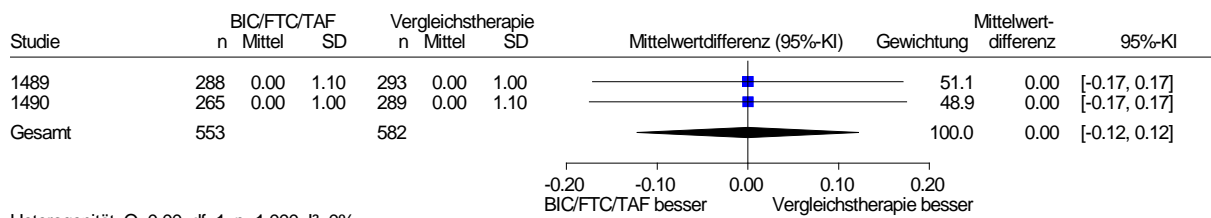


Heterogenität:  $Q=0.00$ ,  $df=1$ ,  $p=1.000$ ,  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=0.00,  $p=1.000$

Abbildung 15: Metaanalyse, Symptomatik: Hautprobleme, z. B. Hautausschlag, Trockenheit oder Juckreiz (HIV-SI), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: MD



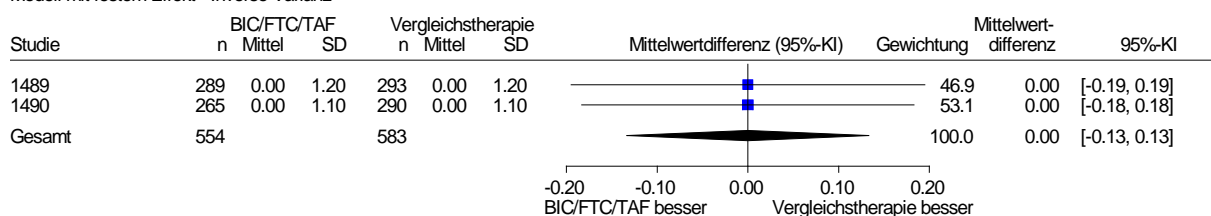
BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie  
Husten oder Atemprobleme  
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität:  $Q=0.00$ ,  $df=1$ ,  $p=1.000$ ,  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=0.00,  $p=1.000$

Abbildung 16: Metaanalyse, Symptomatik: Husten oder Atemprobleme (HIV-SI), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: MD

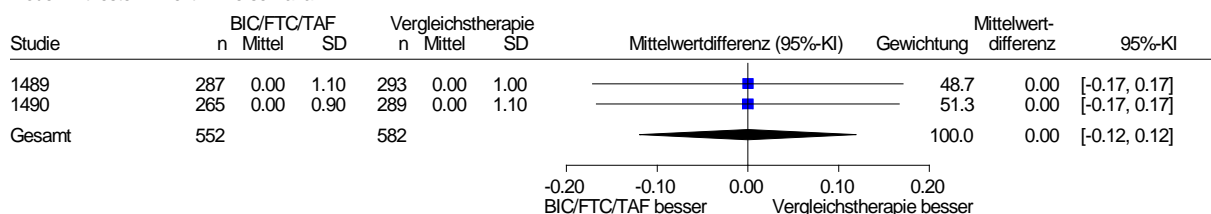
BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie  
Kopfschmerzen  
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität:  $Q=0.00$ ,  $df=1$ ,  $p=1.000$ ,  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=0.00,  $p=1.000$

Abbildung 17: Metaanalyse, Symptomatik: Kopfschmerzen (HIV-SI), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: MD

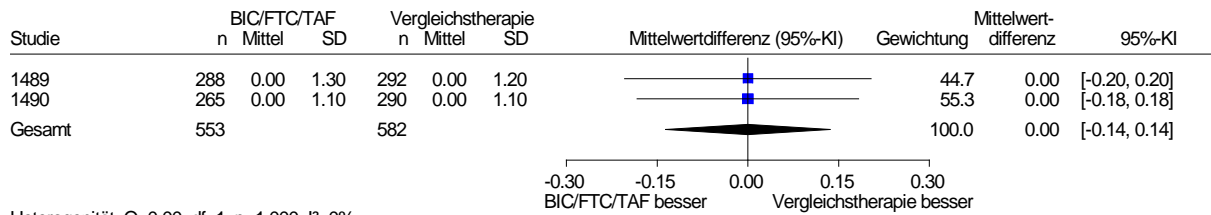
BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie  
Appetitlosigkeit oder verändertes Geschmackempfinden  
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität:  $Q=0.00$ ,  $df=1$ ,  $p=1.000$ ,  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=0.00,  $p=1.000$

Abbildung 18: Metaanalyse, Symptomatik: Appetitlosigkeit oder verändertes Geschmackempfinden (HIV-SI), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: MD

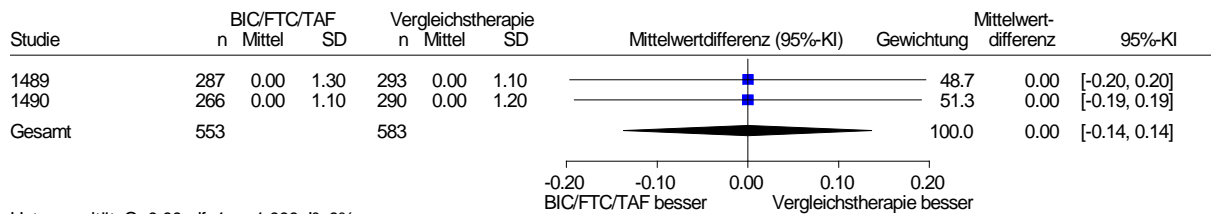
BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie  
Blähungen, Schmerzen oder Luft im Bauch  
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität:  $I^2=0.00$ ,  $df=1$ ,  $p=1.000$ ,  $P=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=0.00,  $p=1.000$

Abbildung 19: Metaanalyse, Symptomatik: Blähungen, Schmerzen oder Luft im Bauch (HIV-SI), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: MD

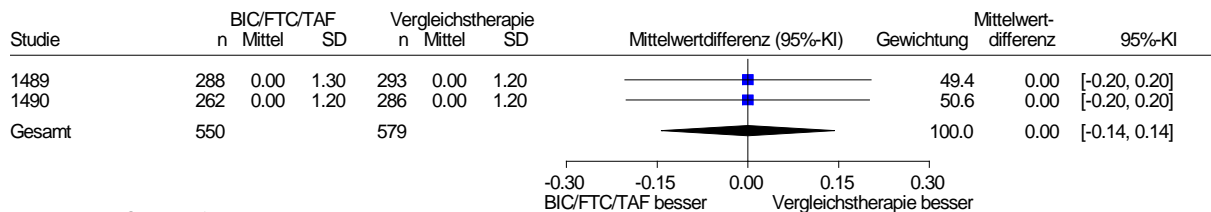
BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie  
Muskel- oder Gelenkschmerzen  
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität:  $I^2=0.00$ ,  $df=1$ ,  $p=1.000$ ,  $P=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=0.00,  $p=1.000$

Abbildung 20: Metaanalyse, Symptomatik: Muskel- oder Gelenkschmerzen (HIV-SI), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: MD

BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie  
Probleme beim Sex, z. B. Verlust des Interesses oder fehlende Befriedigung  
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität:  $I^2=0.00$ ,  $df=1$ ,  $p=1.000$ ,  $P=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=0.00,  $p=1.000$

Abbildung 21: Metaanalyse, Symptomatik: Probleme beim Sex, z. B. Verlust des Interesses oder fehlende Befriedigung (HIV-SI), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: MD

BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie  
Probleme mit Gewichtsverlust oder Wasting-Syndrom  
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

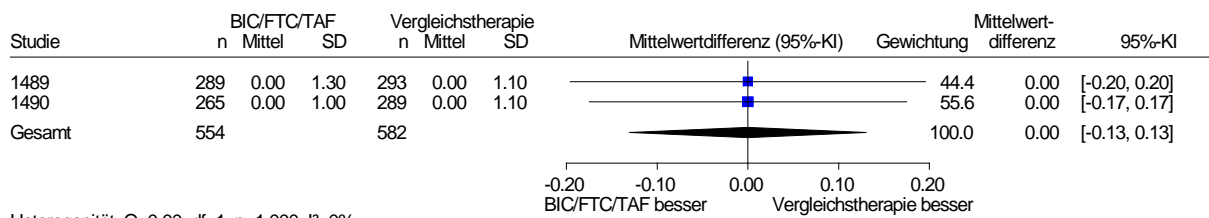


Abbildung 22: Metaanalyse, Symptomatik: Probleme mit Gewichtsverlust oder Wasting-Syndrom (HIV-SI), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: MD

BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie  
Verändertes Aussehen des Körpers, z. B. Fetteinlagerungen oder Gewichtszunahme  
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

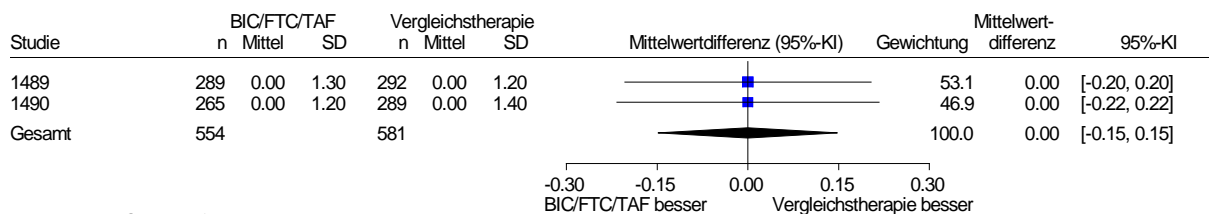


Abbildung 23: Metaanalyse, Symptomatik: verändertes Aussehen des Körpers, z. B. Fetteinlagerungen oder Gewichtszunahme (HIV-SI), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: MD

BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie  
Haarausfall oder verändertes Aussehen der Haare  
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

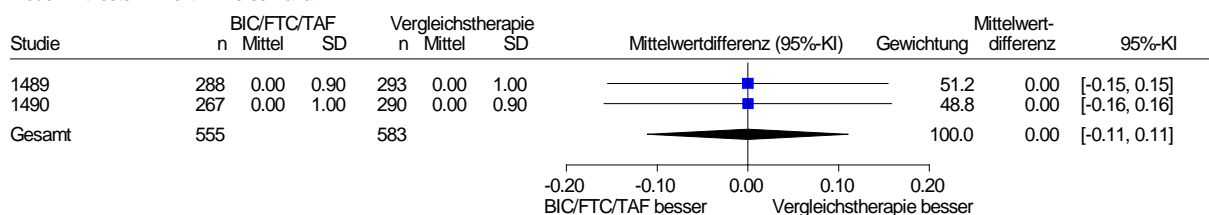


Abbildung 24: Metaanalyse, Symptomatik: Haarausfall oder verändertes Aussehen der Haare (HIV-SI), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: MD

BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie

PCS

Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

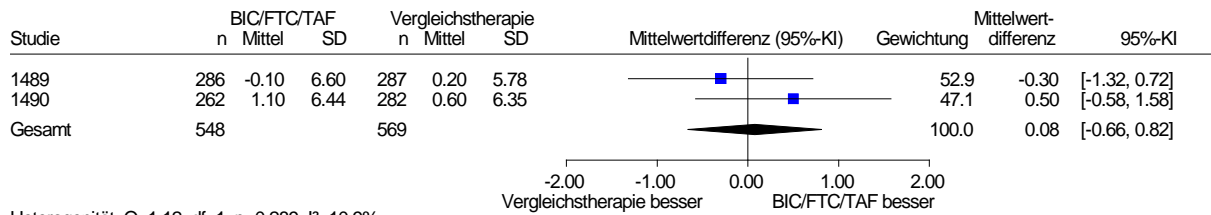


Abbildung 25: Metaanalyse, Symptomatik: PCS (SF-36v2), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: MD

BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie

MCS

Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz (zur Darstellung der Gewichte)

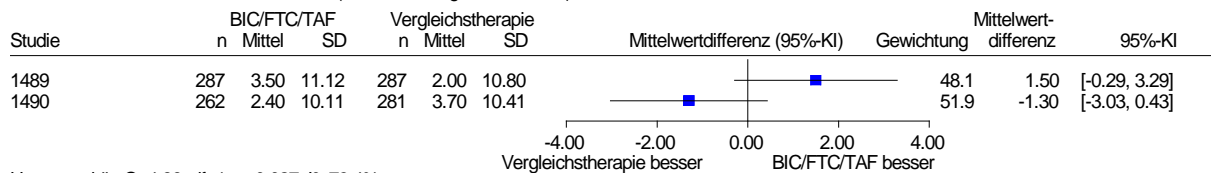


Abbildung 26: Metaanalyse, Symptomatik: MCS (SF-36v2), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: MD

BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie

SUEs

Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel (zur Darstellung der Gewichte)

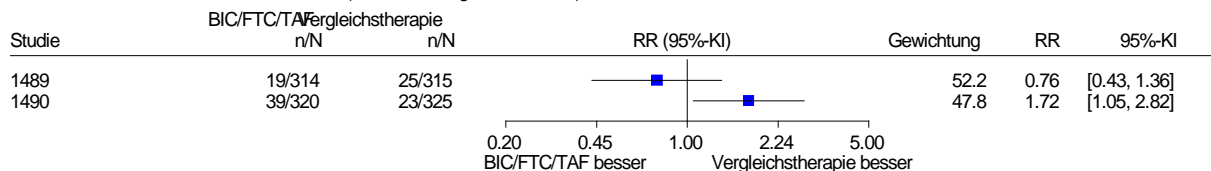


Abbildung 27: Metaanalyse, Nebenwirkungen: SUEs, BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: RR

BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie

schwere UEs (Grad 3-4)

Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

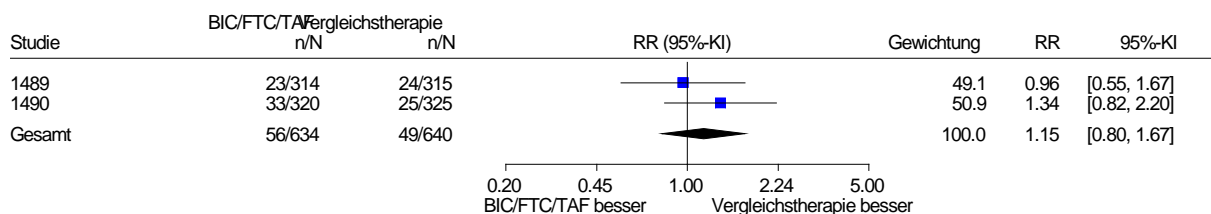


Abbildung 28: Metaanalyse, Nebenwirkungen: schwere UEs (Grad 3-4), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: RR

BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie  
 Abbruch wegen UEs  
 Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel (zur Darstellung der Gewichte)

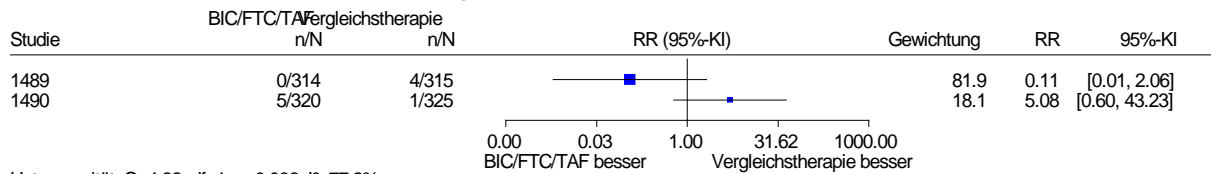


Abbildung 29: Metaanalyse, Nebenwirkungen: Abbruch wegen UEs, BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: RR

BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie  
 Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts  
 Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

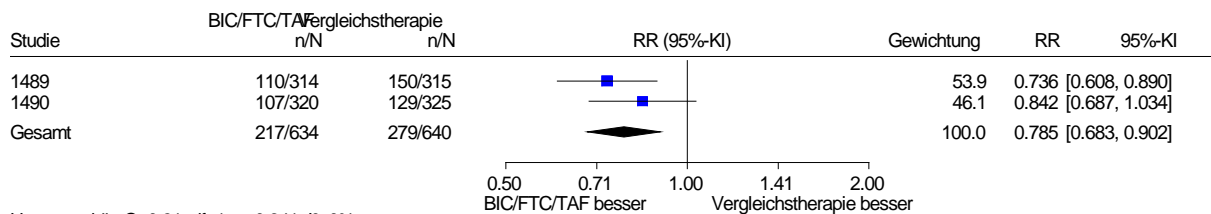


Abbildung 30: Metaanalyse, Nebenwirkungen: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: RR

BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie  
 Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes  
 Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

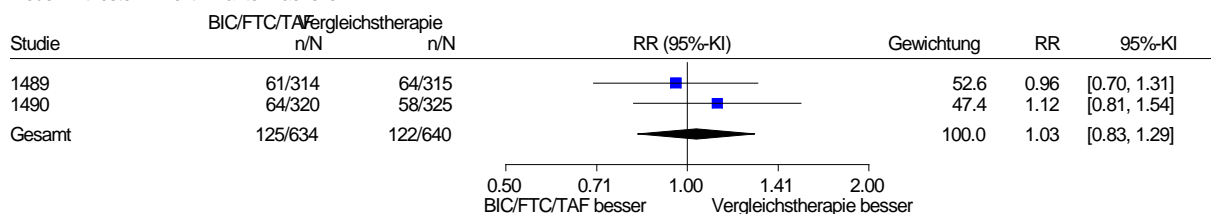


Abbildung 31: Metaanalyse, Nebenwirkungen: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: RR

BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie  
Erkrankungen des Nervensystems  
Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

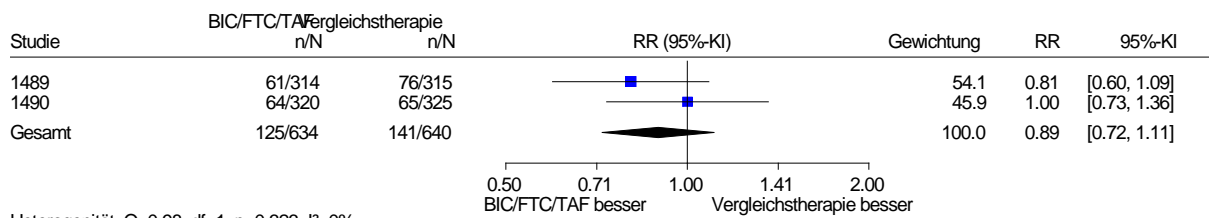


Abbildung 32: Metaanalyse, Nebenwirkungen: Erkrankungen des Nervensystems, BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: RR

BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie  
Harnwegsinfektion  
Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

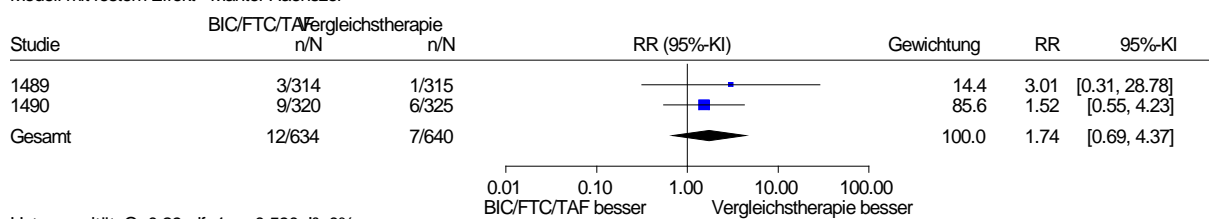


Abbildung 33: Metaanalyse, Nebenwirkungen: Harnwegsinfektion, BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: RR

BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie  
psychiatrische Erkrankungen  
Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

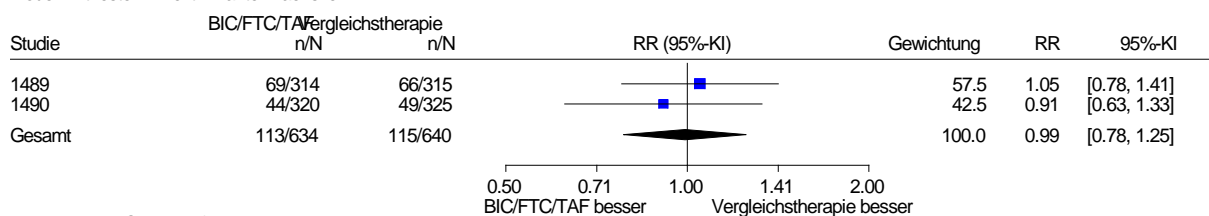


Abbildung 34: Metaanalyse, Nebenwirkungen: psychiatrische Erkrankungen, BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: RR

BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie

Übelkeit

Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel (zur Darstellung der Gewichte)

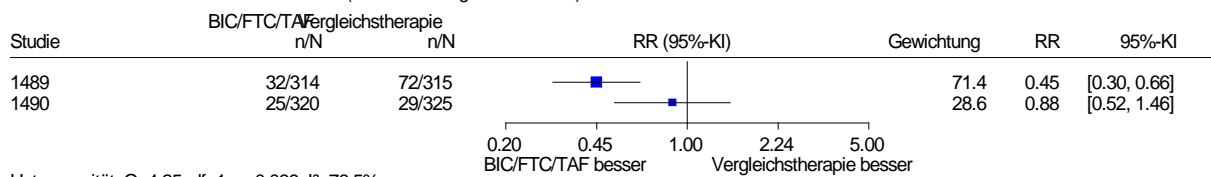


Abbildung 35: Metaanalyse, Nebenwirkungen: Übelkeit, BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: RR

BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie

Übelkeit nach Alter

Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

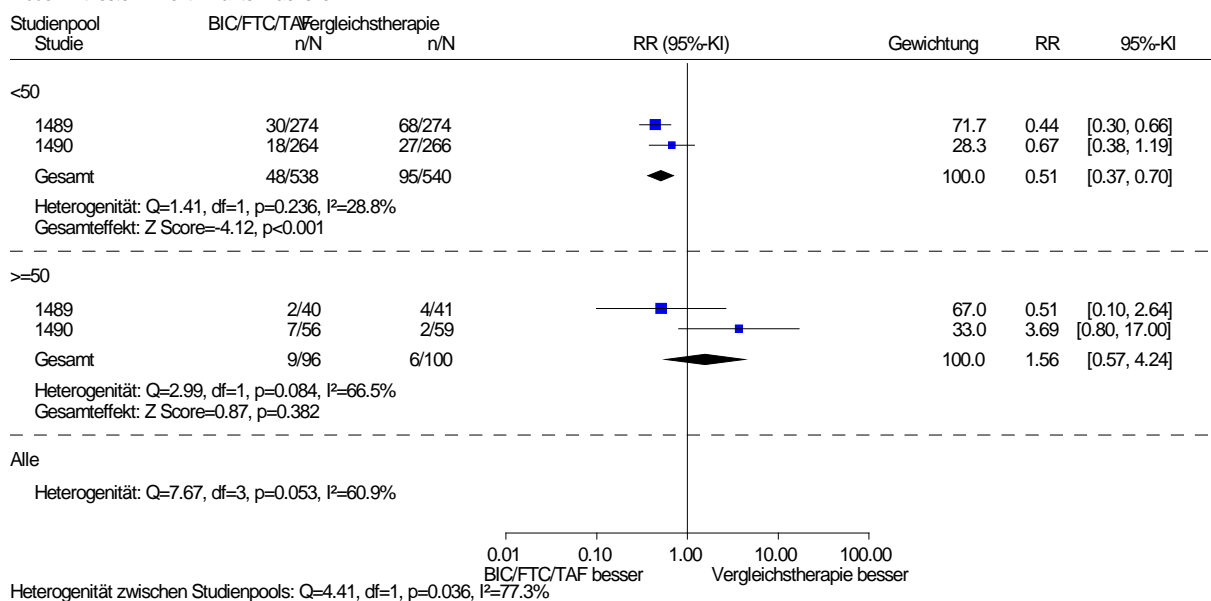


Abbildung 36: Metaanalyse, Nebenwirkungen, Subgruppenanalyse nach Alter: Übelkeit, BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; vorbehandelte Erwachsene; Effektschätzer: RR

**A.2 Nebenwirkungen (Fragestellung 1)**

Tabelle 33: Häufige UEs (in der SOC oder im PT  $\geq 5\%$  in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: BIC/FTC/TAF vs. ABC/DTG/3TC (therapienaive Erwachsene, Studie 1489)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	BIC/FTC/TAF N = 314	ABC/DTG/3TC N = 315
<b>SOC<sup>a</sup></b>		
<b>PT<sup>a</sup></b>		
<b>1489</b>		
<b>Gesamtrate UEs</b>	265 (84,4)	283 (89,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	110 (35,0)	150 (47,6)
Diarrhoe	40 (12,7)	41 (13,0)
Abdominalschmerz	9 (2,9)	16 (5,1)
Uebelkeit	32 (10,2)	72 (22,9)
Erbrechen	12 (3,8)	17 (5,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	45 (14,3)	64 (20,3)
Ermuedung	19 (6,1)	27 (8,6)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	159 (50,6)	186 (59,0)
Bronchitis	10 (3,2)	16 (5,1)
Syphilis	12 (3,8)	25 (7,9)
Infektion der oberen Atemwege	20 (6,4)	34 (10,8)
Nasopharyngitis	23 (7,3)	29 (9,2)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	34 (10,8)	35 (11,1)
Untersuchungen	25 (8,0)	22 (7,0)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	24 (7,6)	24 (7,6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	58 (18,5)	56 (17,8)
Arthralgie	11 (3,5)	19 (6,0)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	10 (3,2)	17 (5,4)
Erkrankungen des Nervensystems	61 (19,4)	76 (24,1)
Kopfschmerz	36 (11,5)	43 (13,7)
Psychiatrische Erkrankungen	69 (22,0)	66 (21,0)
Schlaflosigkeit	14 (4,5)	20 (6,3)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdruese	18 (5,7)	13 (4,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum	55 (17,5)	48 (15,2)
Husten	20 (6,4)	8 (2,5)

(Fortsetzung)



Tabelle 33: Häufige UEs (in der SOC oder im PT  $\geq 5$  % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: BIC/FTC/TAF vs. ABC/DTG/3TC (therapienaive Erwachsene, Studie 1489) (Fortsetzung)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	BIC/FTC/TAF N = 314	ABC/DTG/3TC N = 315
SOC <sup>a</sup>		
PT <sup>a</sup>		
<b>1489</b>		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	61 (19,4)	64 (20,3)
a: MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 34: Häufige UEs (in der SOC oder im PT  $\geq 5\%$  in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: BIC/FTC/TAF vs. DTG+FTC/TAF (therapienaive Erwachsene, Studie 1490)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	BIC/FTC/TAF N = 320	DTG+FTC/TAF N = 325
<b>SOC<sup>a</sup></b>		
<b>PT<sup>a</sup></b>		
<b>1490</b>		
<b>Gesamtrate UEs</b>	264 (82,5)	272 (83,7)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	24 (7,5)	21 (6,5)
Lymphadenopathie	17 (5,3)	18 (5,5)
Augenerkrankungen	9 (2,8)	18 (5,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	107 (33,4)	129 (39,7)
Diarrhoe	37 (11,6)	39 (12,0)
Uebelkeit	25 (7,8)	29 (8,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	56 (17,5)	67 (20,6)
Ermuedung	19 (5,9)	26 (8,0)
Fieber	14 (4,4)	21 (6,5)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	163 (50,9)	184 (56,6)
Grippe	17 (5,3)	10 (3,1)
Nasopharyngitis	22 (6,9)	31 (9,5)
Infektion der oberen Atemwege	15 (4,7)	23 (7,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	33 (10,3)	41 (12,6)
Untersuchungen	31 (9,7)	23 (7,1)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	31 (9,7)	33 (10,2)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	71 (22,2)	56 (17,2)
Arthralgie	16 (5,0)	9 (2,8)
Rueckenschmerzen	11 (3,4)	20 (6,2)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	25 (7,8)	16 (4,9)
Erkrankungen des Nervensystems	64 (20,0)	65 (20,0)
Kopfschmerz	40 (12,5)	40 (12,3)
Psychiatrische Erkrankungen	44 (13,8)	49 (15,1)
Schlaflosigkeit	16 (5,0)	14 (4,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	28 (8,8)	13 (4,0)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdruese	16 (5,0)	15 (4,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	51 (15,9)	49 (15,1)

(Fortsetzung)

Tabelle 34: Häufige UEs (in der SOC oder im PT  $\geq 5$  % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: BIC/FTC/TAF vs. DTG+FTC/TAF (therapienaive Erwachsene, Studie 1490) (Fortsetzung)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	BIC/FTC/TAF N = 320	DTG+FTC/TAF N = 325
SOC <sup>a</sup>		
PT <sup>a</sup>		
<b>1490</b>		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	64 (20,0)	58 (17,8)
a: MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

## Anhang B – Ergebnisse (Fragestellung 2)

## B.1 Abbildungen der Metaanalysen (Fragestellung 2)

BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie

Gesamtmortalität

Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

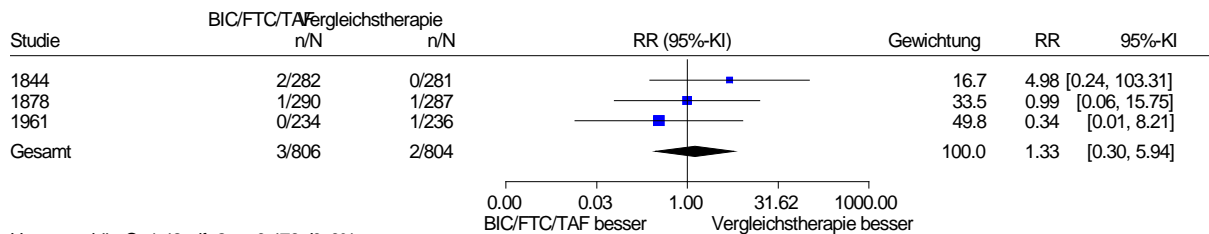


Abbildung 37: Metaanalyse, Mortalität: Gesamtmortalität, BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; vorbehandelte Erwachsene; Effektschätzer: RR

BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie

Virologisches Ansprechen (HIV-1 RNA &lt; 50 Kopien/ml)

Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

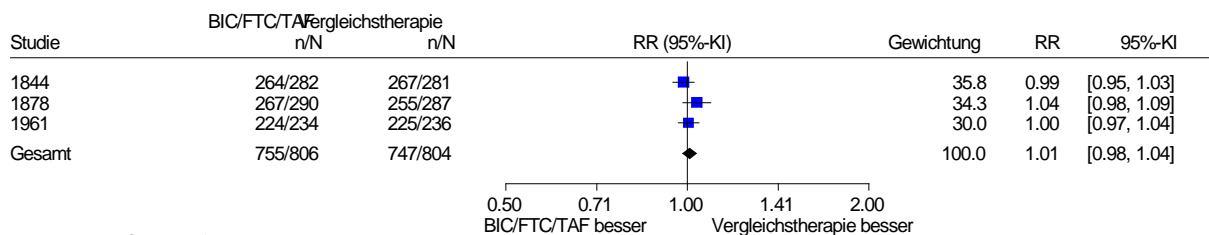
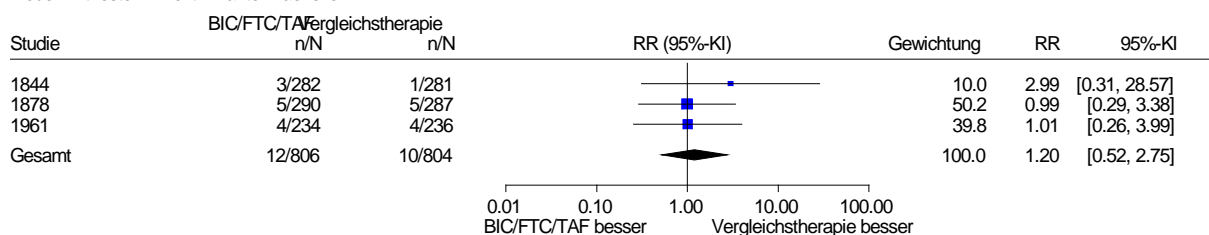


Abbildung 38: Metaanalyse, Morbidität: Surrogatendpunkt virologisches Ansprechen (HIV-1 RNA &lt; 50 Kopien/ml), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; vorbehandelte Erwachsene; Effektschätzer: RR

BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie

Virologisches Versagen (HIV-1 RNA  $\geq$  50 Kopien/ml)

Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

Abbildung 39: Metaanalyse, Morbidität: Surrogatendpunkt virologisches Versagen (HIV-1 RNA  $\geq$  50 Kopien/ml), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; vorbehandelte Erwachsene; Effektschätzer: RR

BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie  
 CD4-Zellzahl/ $\mu$ l  
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz (zur Darstellung der Gewichte)

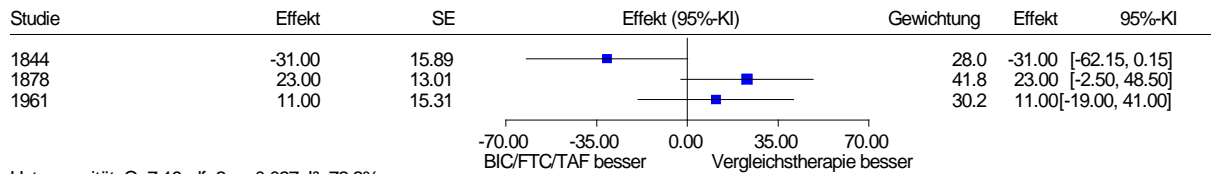


Abbildung 40: Metaanalyse, Morbidität: Surrogatendpunkt CD4-Zellzahl/ $\mu$ l, BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; vorbehandelte Erwachsene; Effektschätzer: MD

BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie  
 Fatigue oder Energieverlust  
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

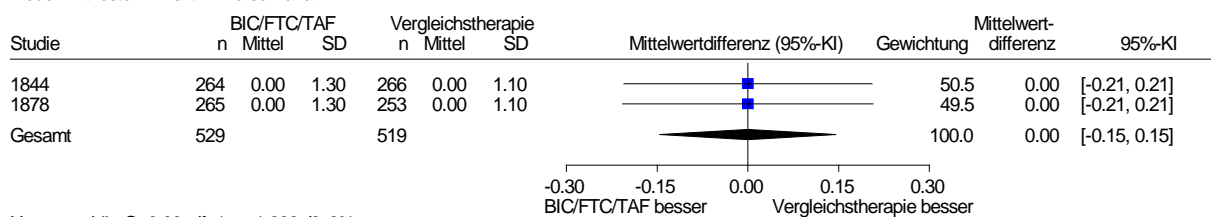


Abbildung 41: Metaanalyse, Symptomatik: Fatigue oder Energieverlust (HIV-SI), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; vorbehandelte Erwachsene; Effektschätzer: MD

BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie  
 Fieber, Schüttelfrost oder Schweißausbrüche  
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

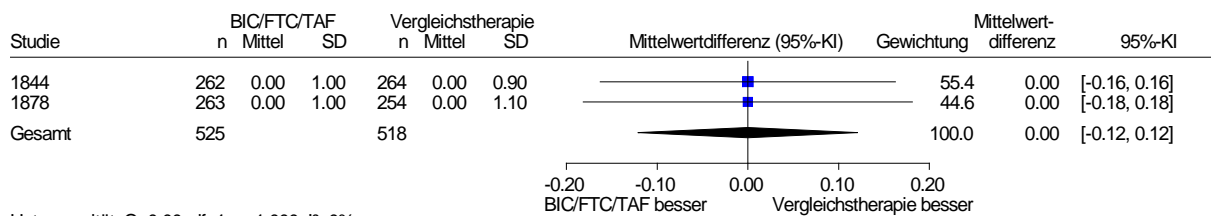
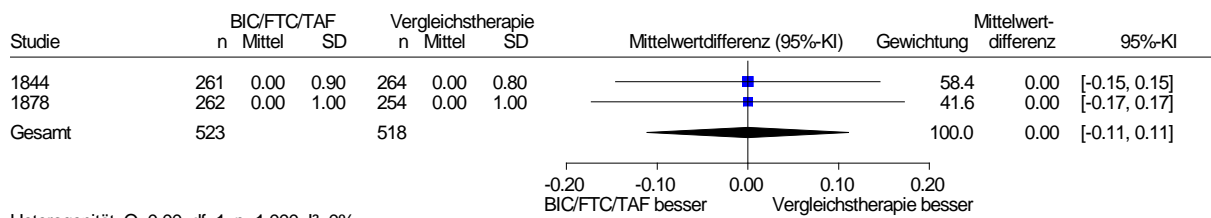


Abbildung 42: Metaanalyse, Symptomatik: Fieber, Schüttelfrost oder Schweißausbrüche (HIV-SI), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; vorbehandelte Erwachsene; Effektschätzer: MD

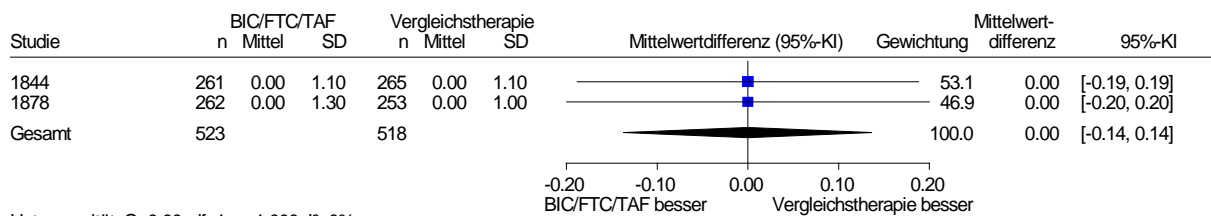
BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie  
Schwindelgefühl oder Benommenheit  
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität:  $I^2=0.00$ ,  $df=1$ ,  $p=1.000$ ,  $P=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=0.00,  $p=1.000$

Abbildung 43: Metaanalyse, Symptomatik: Schwindelgefühl oder Benommenheit (HIV-SI), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; vorbehandelte Erwachsene; Effektschätzer: MD

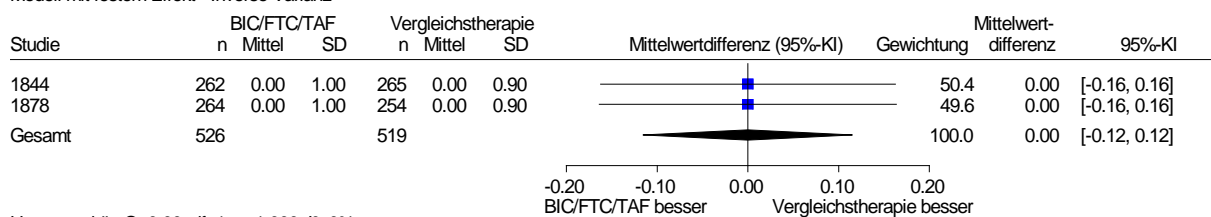
BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie  
Schmerzen, Taubheit oder Kribbeln in den Händen oder Füßen  
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität:  $I^2=0.00$ ,  $df=1$ ,  $p=1.000$ ,  $P=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=0.00,  $p=1.000$

Abbildung 44: Metaanalyse, Symptomatik: Schmerzen, Taubheit oder Kribbeln in den Händen oder Füßen (HIV-SI), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; vorbehandelte Erwachsene; Effektschätzer: MD

BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie  
Gedächtnisprobleme  
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität:  $I^2=0.00$ ,  $df=1$ ,  $p=1.000$ ,  $P=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=0.00,  $p=1.000$

Abbildung 45: Metaanalyse, Symptomatik: Gedächtnisprobleme (HIV-SI), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; vorbehandelte Erwachsene; Effektschätzer: MD

BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie

Übelkeit oder Erbrechen

Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

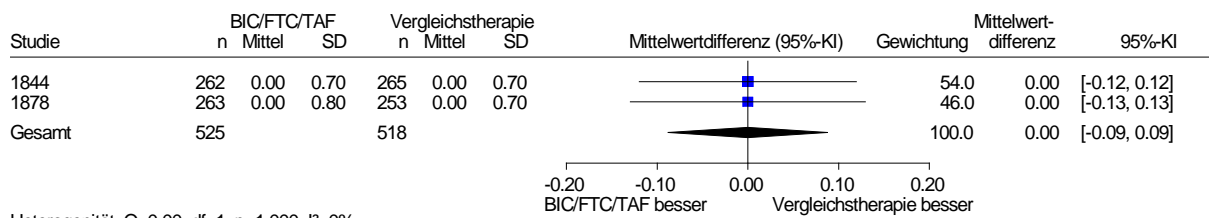


Abbildung 46: Metaanalyse, Symptomatik: Übelkeit oder Erbrechen (HIV-SI), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: MD

BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie

Diarrhö oder loser Stuhlgang

Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

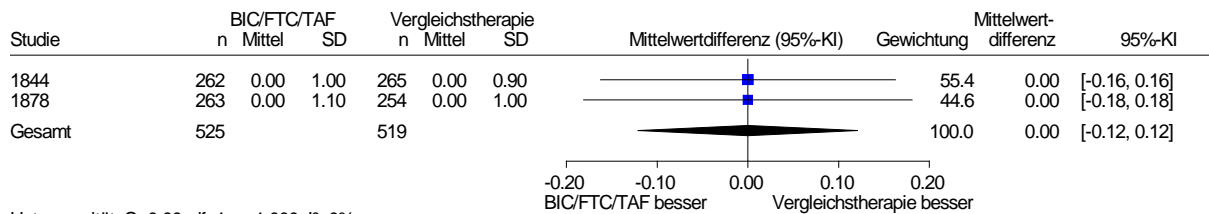


Abbildung 47: Metaanalyse, Symptomatik: Diarrhö oder loser Stuhlgang (HIV-SI), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; vorbehandelte Erwachsene; Effektschätzer: MD

BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie

Gefühl der Traurigkeit, Niedergeschlagenheit oder Depression

Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

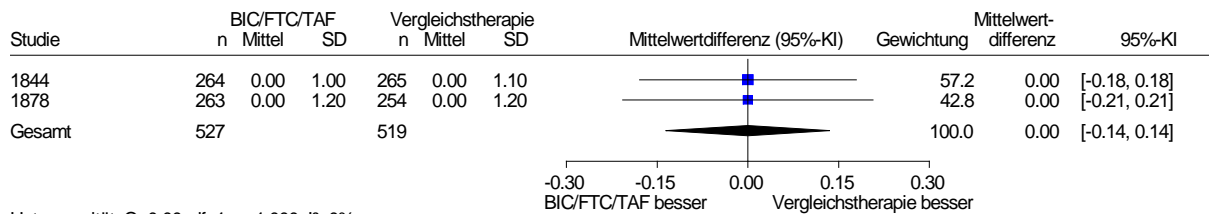
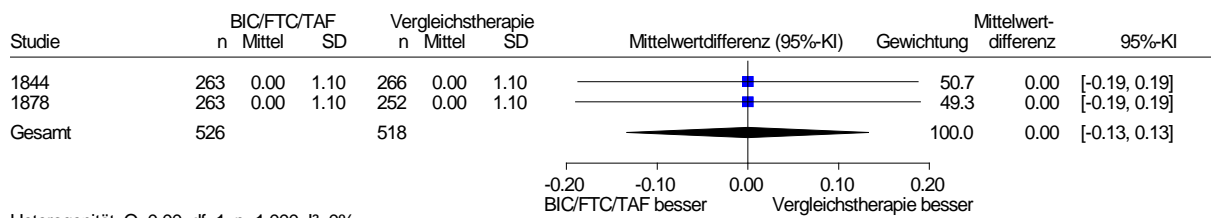


Abbildung 48: Metaanalyse, Symptomatik: Gefühl der Traurigkeit, Niedergeschlagenheit oder Depression (HIV-SI), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; vorbehandelte Erwachsene; Effektschätzer: MD

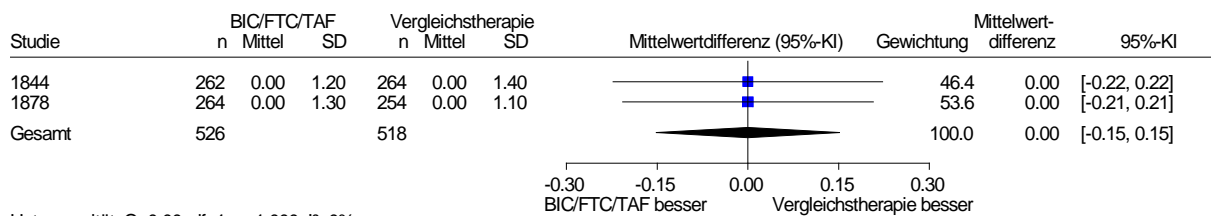
BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie  
Gefühl der Nervosität oder Angst  
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität:  $Q=0.00$ ,  $df=1$ ,  $p=1.000$ ,  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=0.00,  $p=1.000$

Abbildung 49: Metaanalyse, Symptomatik: Gefühl der Nervosität oder Angst (HIV-SI), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; vorbehandelte Erwachsene; Effektschätzer: MD

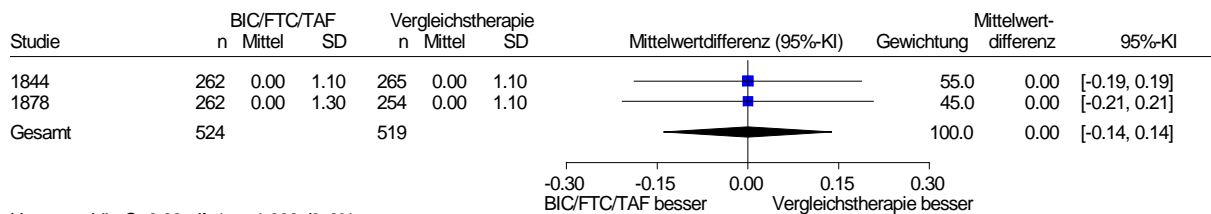
BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie  
Schwierigkeiten beim Einschlafen oder Durchschlafen  
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität:  $Q=0.00$ ,  $df=1$ ,  $p=1.000$ ,  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=0.00,  $p=1.000$

Abbildung 50: Metaanalyse, Symptomatik: Schwierigkeiten beim Einschlafen oder Durchschlafen (HIV-SI), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; vorbehandelte Erwachsene; Effektschätzer: MD

BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie  
Hautprobleme, z. B. Hautausschlag, Trockenheit oder Juckreiz  
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

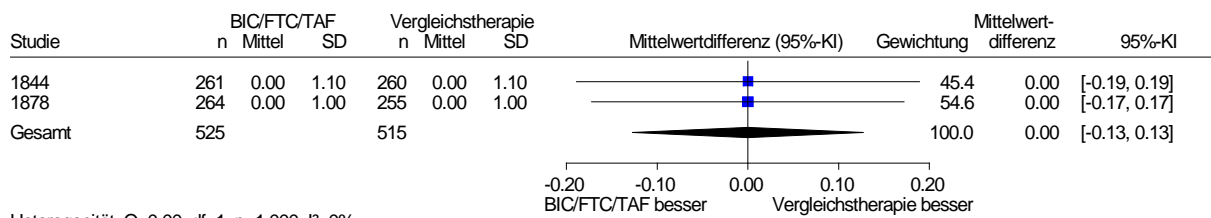


Heterogenität:  $Q=0.00$ ,  $df=1$ ,  $p=1.000$ ,  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=0.00,  $p=1.000$

Abbildung 51: Metaanalyse, Symptomatik: Hautprobleme, z. B. Hautausschlag, Trockenheit oder Juckreiz (HIV-SI), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; vorbehandelte Erwachsene; Effektschätzer: MD



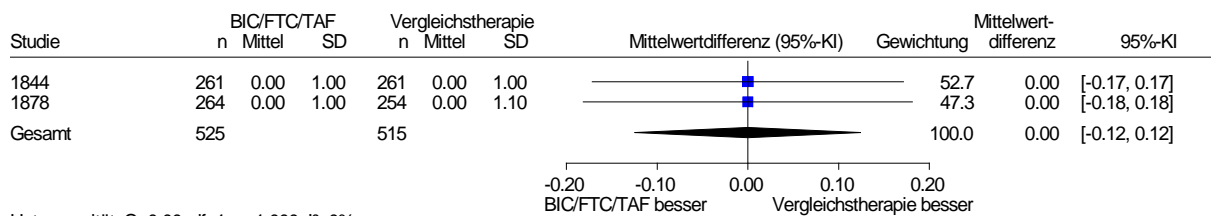
BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie  
 Husten oder Atemprobleme  
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität:  $Q=0.00$ ,  $df=1$ ,  $p=1.000$ ,  $I^2=0\%$   
 Gesamteffekt: Z Score=0.00,  $p=1.000$

Abbildung 52: Metaanalyse, Symptomatik: Husten oder Atemprobleme (HIV-SI), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; vorbehandelte Erwachsene; Effektschätzer: MD

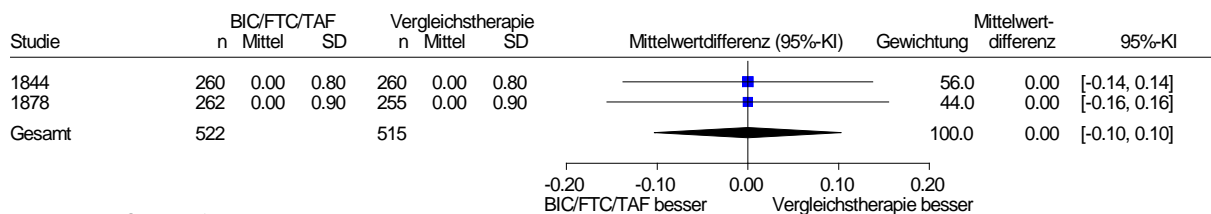
BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie  
 Kopfschmerzen  
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität:  $Q=0.00$ ,  $df=1$ ,  $p=1.000$ ,  $I^2=0\%$   
 Gesamteffekt: Z Score=0.00,  $p=1.000$

Abbildung 53: Metaanalyse, Symptomatik: Kopfschmerzen (HIV-SI), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; vorbehandelte Erwachsene; Effektschätzer: MD

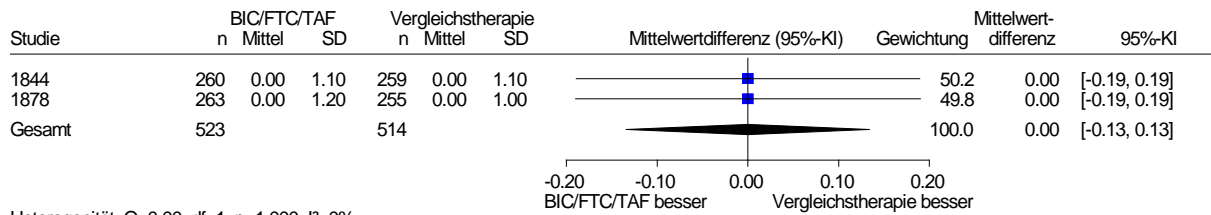
BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie  
 Appetitlosigkeit oder verändertes Geschmackempfinden  
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität:  $Q=0.00$ ,  $df=1$ ,  $p=1.000$ ,  $I^2=0\%$   
 Gesamteffekt: Z Score=0.00,  $p=1.000$

Abbildung 54: Metaanalyse, Symptomatik: Appetitlosigkeit oder verändertes Geschmackempfinden (HIV-SI), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; vorbehandelte Erwachsene; Effektschätzer: MD

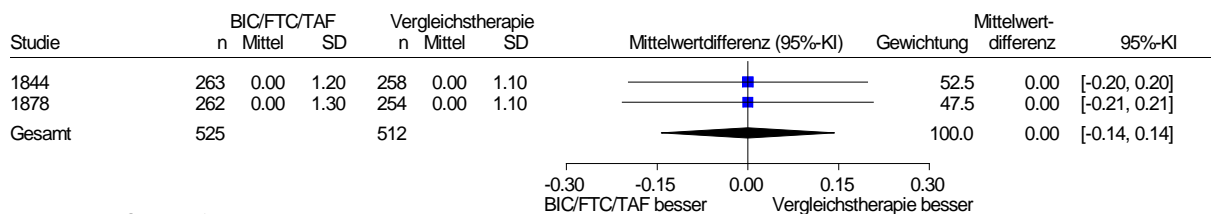
BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie  
Blähungen, Schmerzen oder Luft im Bauch  
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität:  $Q=0.00$ ,  $df=1$ ,  $p=1.000$ ,  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=0.00,  $p=1.000$

Abbildung 55: Metaanalyse, Symptomatik: Blähungen, Schmerzen oder Luft im Bauch (HIV-SI), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; vorbehandelte Erwachsene; Effektschätzer: MD

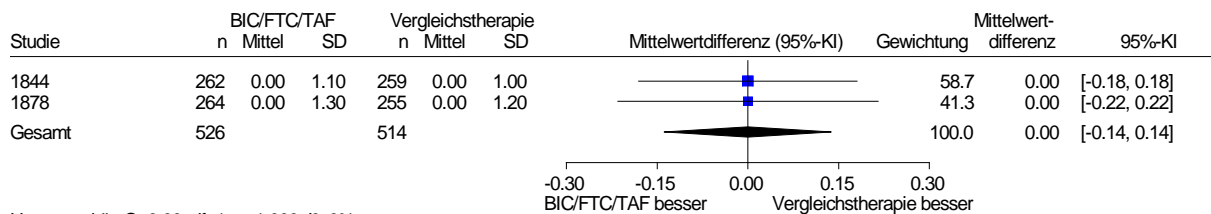
BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie  
Muskel- oder Gelenkschmerzen  
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität:  $Q=0.00$ ,  $df=1$ ,  $p=1.000$ ,  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=0.00,  $p=1.000$

Abbildung 56: Metaanalyse, Symptomatik: Muskel- oder Gelenkschmerzen (HIV-SI), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; vorbehandelte Erwachsene; Effektschätzer: MD

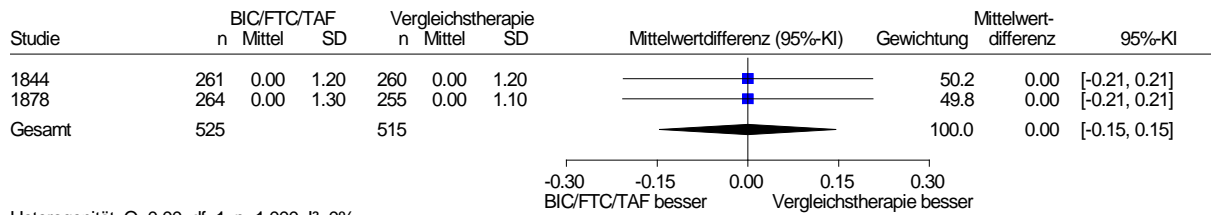
BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie  
Probleme beim Sex, z. B. Verlust des Interesses oder fehlende Befriedigung  
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität:  $Q=0.00$ ,  $df=1$ ,  $p=1.000$ ,  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=0.00,  $p=1.000$

Abbildung 57: Metaanalyse, Symptomatik: Probleme beim Sex, z. B. Verlust des Interesses oder fehlende Befriedigung (HIV-SI), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; vorbehandelte Erwachsene; Effektschätzer: MD

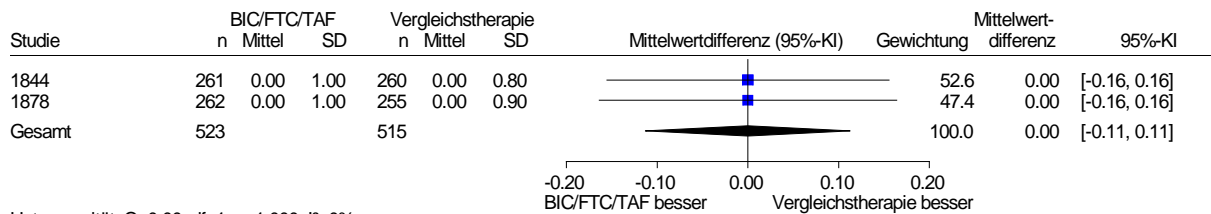
BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie  
 Verändertes Aussehen des Körpers, z. B. Fetteinlagerungen oder Gewichtszunahme  
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität:  $Q=0.00$ ,  $df=1$ ,  $p=1.000$ ,  $I^2=0\%$   
 Gesamteffekt: Z Score=0.00,  $p=1.000$

Abbildung 58: Metaanalyse, Symptomatik: verändertes Aussehen des Körpers, z. B. Fetteinlagerungen oder Gewichtszunahme (HIV-SI), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; vorbehandelte Erwachsene; Effektschätzer: MD

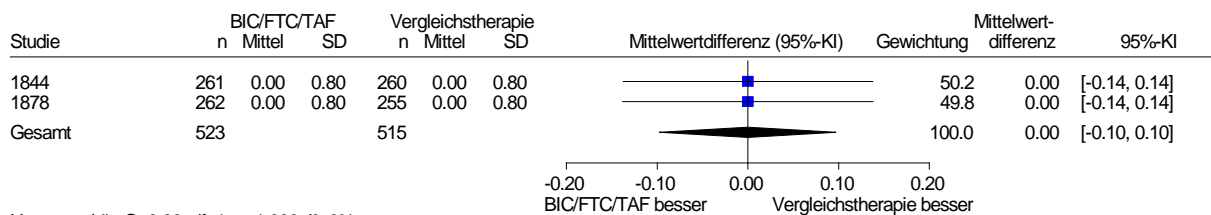
BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie  
 Probleme mit Gewichtsverlust oder Wasting-Syndrom  
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität:  $Q=0.00$ ,  $df=1$ ,  $p=1.000$ ,  $I^2=0\%$   
 Gesamteffekt: Z Score=0.00,  $p=1.000$

Abbildung 59: Metaanalyse, Symptomatik: Probleme mit Gewichtsverlust oder Wasting-Syndrom (HIV-SI), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; vorbehandelte Erwachsene; Effektschätzer: MD

BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie  
 Haarausfall oder verändertes Aussehen der Haare  
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



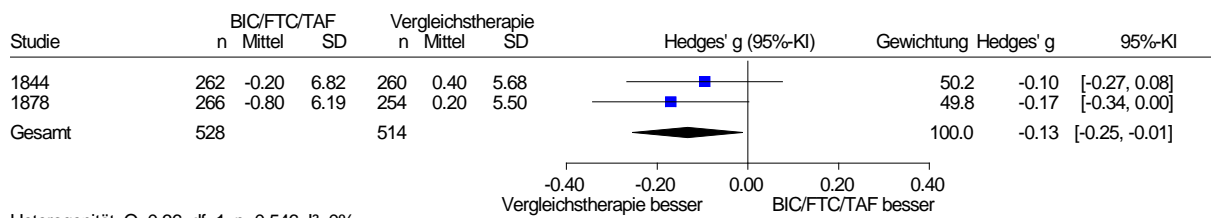
Heterogenität:  $Q=0.00$ ,  $df=1$ ,  $p=1.000$ ,  $I^2=0\%$   
 Gesamteffekt: Z Score=0.00,  $p=1.000$

Abbildung 60: Metaanalyse, Symptomatik: Haarausfall oder verändertes Aussehen der Haare (HIV-SI), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; vorbehandelte Erwachsene; Effektschätzer: MD

BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie

PCS

Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



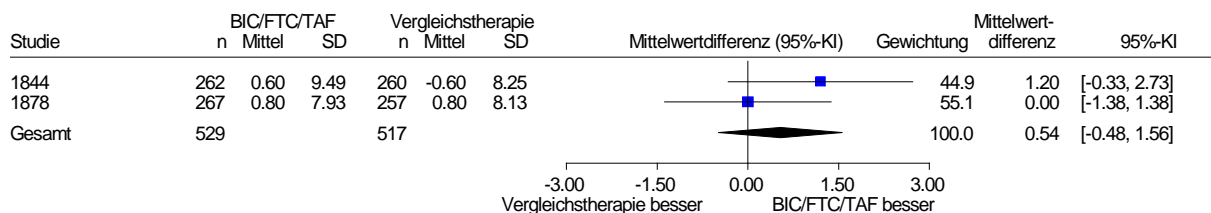
Heterogenität:  $Q=0.36$ ,  $df=1$ ,  $p=0.546$ ,  $I^2=0\%$   
 Gesamteffekt: Z Score=-2.14,  $p=0.032$

Abbildung 61: Metaanalyse, Symptomatik: PCS (SF-36v2), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; vorbehandelte Erwachsene; Effektschätzer: SMD

BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie

MCS

Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



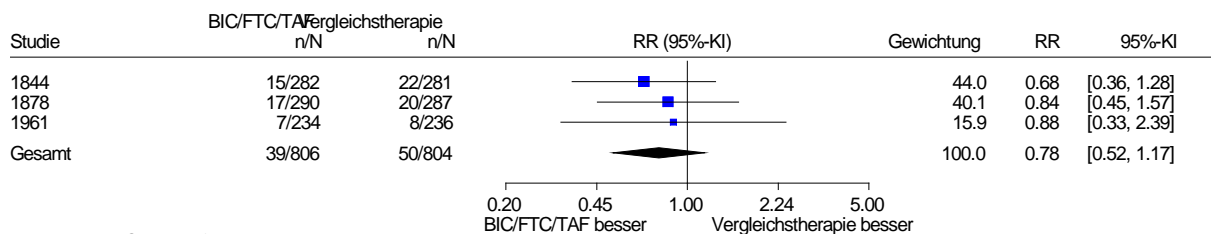
Heterogenität:  $Q=1.31$ ,  $df=1$ ,  $p=0.252$ ,  $I^2=23.7\%$   
 Gesamteffekt: Z Score=1.03,  $p=0.302$

Abbildung 62: Metaanalyse, Symptomatik:MCS (SF-36v2), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; vorbehandelte Erwachsene; Effektschätzer: MD

BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie

SUEs

Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel



Heterogenität:  $Q=0.30$ ,  $df=2$ ,  $p=0.862$ ,  $I^2=0\%$   
 Gesamteffekt: Z Score=-1.22,  $p=0.223$

Abbildung 63: Metaanalyse, Nebenwirkungen: SUEs, BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; vorbehandelte Erwachsene; Effektschätzer: RR

BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie  
schwere UEs (Grad 3-4)  
Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

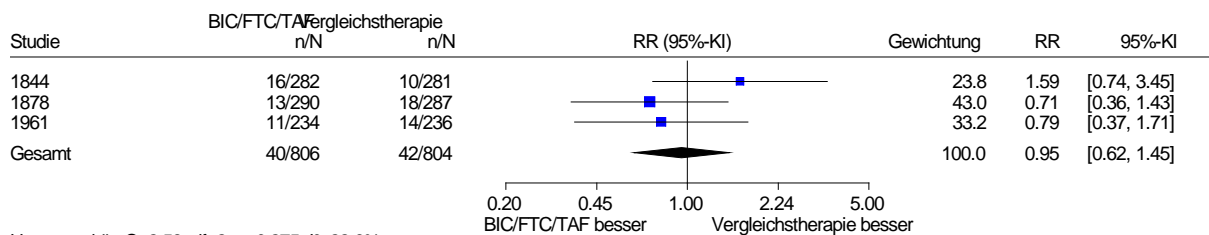


Abbildung 64: Metaanalyse, Nebenwirkungen: schwere UEs (Grad 3–4), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; vorbehandelte Erwachsene; Effektschätzer: RR

BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie  
Abbruch wegen UEs  
Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

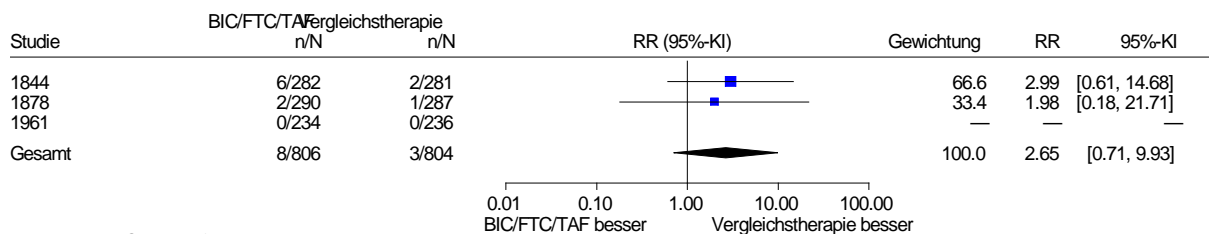


Abbildung 65: Metaanalyse, Nebenwirkungen: Abbruch wegen UEs, BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; vorbehandelte Erwachsene; Effektschätzer: RR

BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie  
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts  
Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

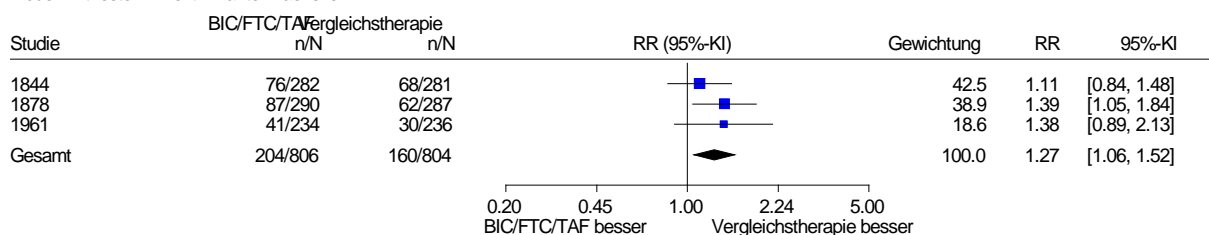


Abbildung 66: Metaanalyse, Nebenwirkungen: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; vorbehandelte Erwachsene; Effektschätzer: RR

BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie  
 Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes  
 Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

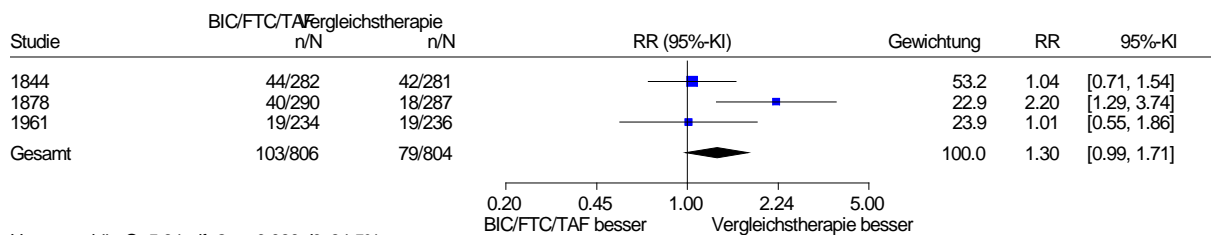


Abbildung 67: Metaanalyse, Nebenwirkungen: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; vorbehandelte Erwachsene; Effektschätzer: RR

BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie  
 Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes nach Alter  
 Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

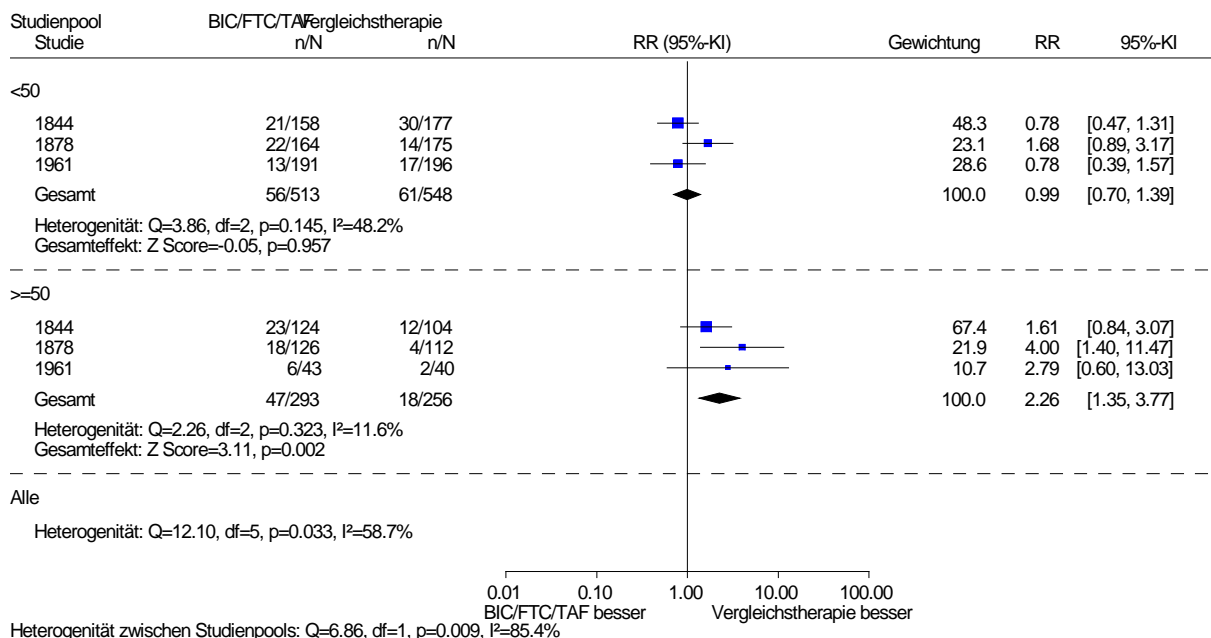


Abbildung 68: Metaanalyse, Nebenwirkungen, Subgruppenanalyse nach Alter: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; vorbehandelte Erwachsene; Effektschätzer: RR

BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie  
 Erkrankungen des Nervensystems  
 Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel (zur Darstellung der Gewichte)

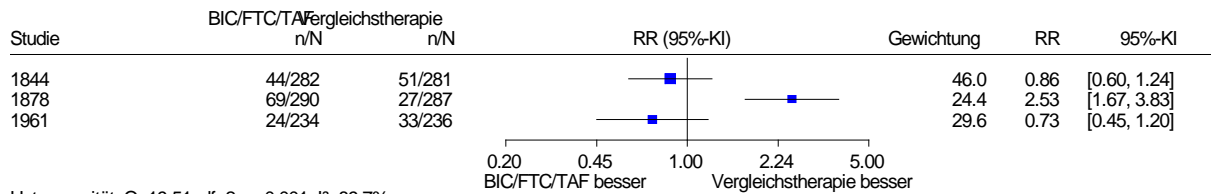


Abbildung 69: Metaanalyse, Nebenwirkungen: Erkrankungen des Nervensystems, BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; vorbehandelte Erwachsene; Effektschätzer: RR

BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie  
 Harnwegsinfektion  
 Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

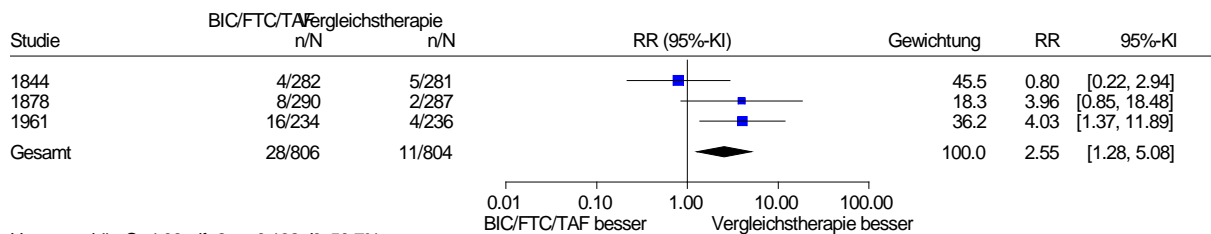


Abbildung 70: Metaanalyse, Nebenwirkungen: Harnwegsinfektion, BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; vorbehandelte Erwachsene; Effektschätzer: RR

BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie  
 Harnwegsinfekt nach Geschlecht  
 Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

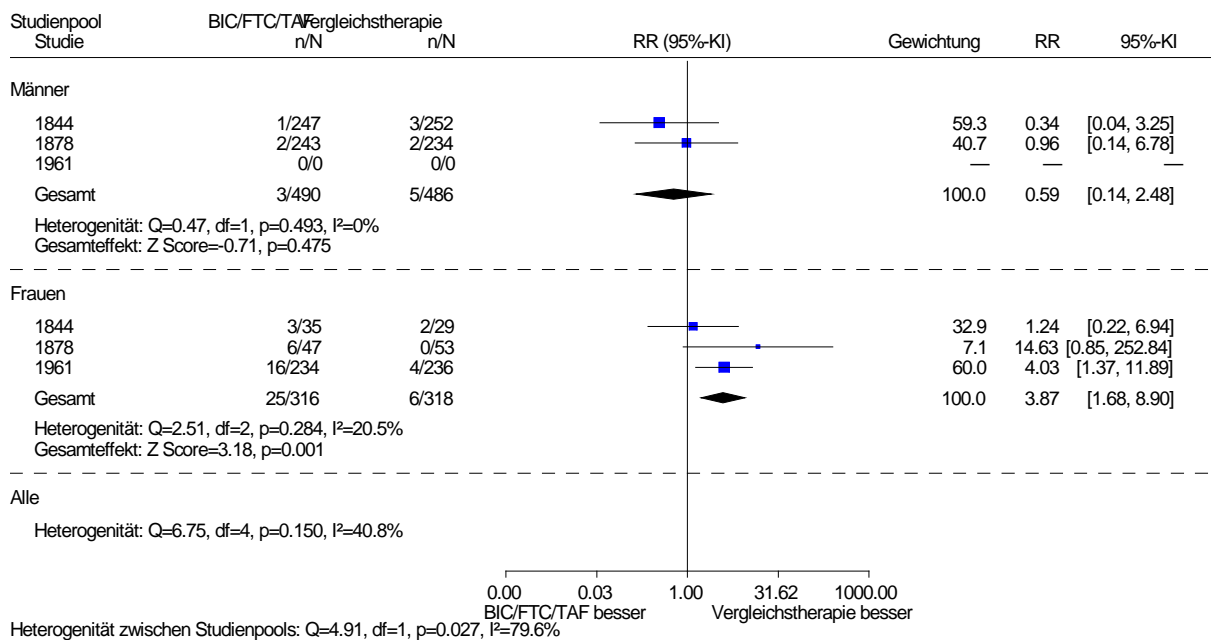


Abbildung 71: Metaanalyse, Nebenwirkungen, Subgruppenanalyse nach Geschlecht: Harnwegsinfektion, BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; vorbehandelte Erwachsene; Effektschätzer: RR

BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie  
 psychiatrische Erkrankungen  
 Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel (zur Darstellung der Gewichte)

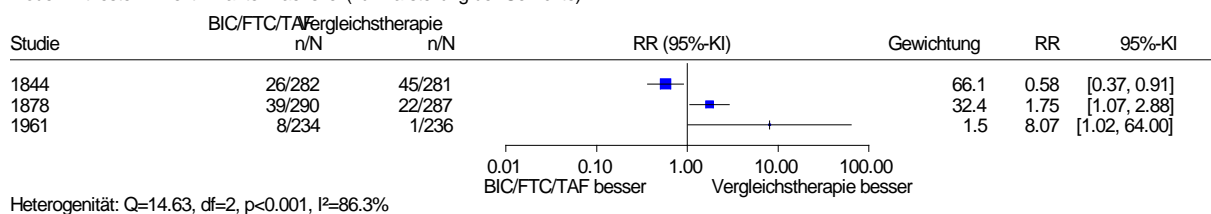


Abbildung 72: Metaanalyse, Nebenwirkungen: psychiatrische Erkrankungen, BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; vorbehandelte Erwachsene; Effektschätzer: RR



**B.2 Nebenwirkungen (Fragestellung 2)**

Tabelle 35: Häufige UEs (in der SOC oder im PT  $\geq 5\%$  in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie (vorbehandelte Erwachsene, Studie 1844)

Studie  SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	BIC/FTC/TAF N = 282	Fortführung der bestehenden Therapie N = 281
<b>1844</b>		
<b>Gesamtrate UEs</b>	225 (79,8)	225 (80,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	76 (27,0)	68 (24,2)
Diarrhoe	24 (8,5)	14 (5,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	36 (12,8)	26 (9,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	134 (47,5)	128 (45,6)
Infektion der oberen Atemwege	29 (10,3)	27 (9,6)
Nasopharyngitis	20 (7,1)	22 (7,8)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	37 (13,1)	37 (13,2)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	67 (23,8)	53 (18,9)
Arthralgie	19 (6,7)	10 (3,6)
Erkrankungen des Nervensystems	44 (15,6)	51 (18,1)
Kopfschmerz	19 (6,7)	21 (7,5)
Psychiatrische Erkrankungen	26 (9,2)	45 (16,0)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	10 (3,5)	21 (7,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum	28 (9,9)	27 (9,6)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	44 (15,6)	42 (14,9)
a: MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 36: Häufige UEs (in der SOC oder im PT  $\geq 5\%$  in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie (vorbehandelte Erwachsene, Studie 1878)

Studie  SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	BIC/FTC/TAF N = 290	Fortführung der bestehenden Therapie N = 287
<b>1878</b>		
<b>Gesamtrate UEs</b>	233 (80,3)	226 (78,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	87 (30,0)	62 (21,6)
Diarrhoe	24 (8,3)	18 (6,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	43 (14,8)	25 (8,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	134 (46,2)	150 (52,3)
Nasopharyngitis	21 (7,2)	34 (11,8)
Infektion der oberen Atemwege	21 (7,2)	22 (7,7)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	31 (10,7)	24 (8,4)
Untersuchungen	17 (5,9)	12 (4,2)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	17 (5,9)	16 (5,6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	46 (15,9)	58 (20,2)
Arthralgie	12 (4,1)	15 (5,2)
Rueckenschmerzen	13 (4,5)	17 (5,9)
Erkrankungen des Nervensystems	69 (23,8)	27 (9,4)
Kopfschmerz	35 (12,1)	12 (4,2)
Psychiatrische Erkrankungen	39 (13,4)	22 (7,7)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	10 (3,4)	17 (5,9)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	18 (6,2)	16 (5,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum	40 (13,8)	27 (9,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	40 (13,8)	18 (6,3)
a: MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 37: Häufige UEs (in der SOC oder im PT  $\geq 5\%$  in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie (vorbehandelte Erwachsene, Studie 1961)

Studie SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	BIC/FTC/TAF N = 234	Fortführung der bestehenden Therapie N = 236
<b>1961</b>		
<b>Gesamtrate UEs</b>	154 (65,8)	159 (67,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	41 (17,5)	30 (12,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	15 (6,4)	11 (4,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	107 (45,7)	96 (40,7)
vulvovaginale Candidose	12 (5,1)	9 (3,8)
Nasopharyngitis	18 (7,7)	15 (6,4)
Infektion der oberen Atemwege	15 (6,4)	14 (5,9)
Harnwegsinfektion	16 (6,8)	4 (1,7)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	14 (6,0)	13 (5,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	16 (6,8)	18 (7,6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	32 (13,7)	29 (12,3)
Erkrankungen des Nervensystems	24 (10,3)	33 (14,0)
Kopfschmerz	13 (5,6)	13 (5,5)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	16 (6,8)	16 (6,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	10 (4,3)	21 (8,9)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	19 (8,1)	19 (8,1)
a: MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

## Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

### Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Oette, Mark	ja	nein / nein	ja / ja	nein / nein	ja	nein	ja

### Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““ wurden folgende Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

*Ergänzende Frage zu Frage 2:* Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Ergänzende Frage zu Frage 3:* Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

*Frage 4:* Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

*Ergänzende Frage zu Frage 4:* Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

*Frage 5:* Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?