

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 ^a
1	therapienaive Erwachsene, die mit dem HIV-1 infiziert sind ^b	Rilpivirin oder Dolutegravir jeweils in Kombination mit 2 Nukleosid- / Nukleotidanaloga (Tenofovirdisoproxil/-alafenamid plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)
2	vorbehandelte Erwachsene, die mit dem HIV-1 infiziert sind ^b	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 fett 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-Syndrome(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-infizierte¹ 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-infizierte¹ Frauen ohne Umstellungsindikation ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen. Für vorbehandelte, HIV-1-infizierte¹ Männer ohne Umstellungsindikation ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für vorbehandelte HIV-1-infizierte¹ 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.

¹ Bei dem HI-Virus dürfen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der Integraseinhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir nachgewiesen worden sein.

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

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	therapienaive Erwachsene, die mit dem HIV-1 infiziert sind ^b	Rilpivirin oder Dolutegravir jeweils in Kombination mit 2 Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofovir disoproxil/ alafenamid plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)	Zusatznutzen nicht belegt
2	vorbehandelte Erwachsene, die mit dem HIV-1 infiziert sind ^b	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"> ▪ Frauen: Hinweis auf einen geringeren Nutzen ▪ Männer: Zusatznutzen nicht belegt
	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 fett 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.