

IQWiG-Berichte – Nr. 687

**Bictegravir/Emtricitabin/
Tenofoviralfenamid
(HIV-Infektion) –
Addendum zum Auftrag A18-43**

Addendum

Auftrag: A18-77
Version: 1.1
Stand: 06.12.2018

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid (HIV-Infektion) – Addendum zum Auftrag A18-43

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

06.11.2018

Interne Auftragsnummer:

A18-77

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG:

- Ulrike Seay
- Katharina Hirsch
- Lisa Junge
- Thomas Kaiser

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

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Hintergrund	1
2 Bewertung	2
2.1 Fragestellung 1: therapienaive Erwachsene	2
2.1.1 Charakteristika der eingeschlossenen Studien.....	2
2.1.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	2
2.1.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	2
2.1.2.2 Verzerrungspotenzial	4
2.1.2.3 Ergebnisse.....	6
2.1.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	14
2.1.3 Zusammenfassende Bewertung	15
2.2 Fragestellung 2: vorbehandelte Erwachsene	16
2.3 Zusammenfassung	18
3 Literatur	19
Anhang A – Fragestellung 1 (therapienaive Erwachsene)	20
A.1 Forest Plots	20
A.2 Nebenwirkungen.....	26
Anhang B - Fragestellung 2 (vorbehandelte Erwachsene)	34

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie ^a (therapienaive Erwachsene).....	4
Tabelle 2: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie ^a (therapienaive Erwachsene).....	5
Tabelle 3: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie ^a (therapienaive Erwachsene)	7
Tabelle 4: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie ^a (therapienaive Erwachsene)	10
Tabelle 5: Subgruppen (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie ^a (therapienaive Erwachsene).....	15
Tabelle 6: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie ^a (vorbehandelte Erwachsene)	17
Tabelle 7: BIC/FTC/TAF – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	18
Tabelle 8: Häufige UEs (in der SOC oder im PT ≥ 5 % in mindestens 1 Studienarm) zu Woche 96 – RCT, direkter Vergleich: BIC/FTC/TAF vs. ABC/DTG/3TC (therapienaive Erwachsene, Studie 1489).....	26
Tabelle 9: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm) zu Woche 96 – RCT, direkter Vergleich: BIC/FTC/TAF vs. ABC/DTG/3TC (therapienaive Erwachsene, Studie 1489).....	28
Tabelle 10: Häufige schwere UEs (Grad 3-4) (in der SOC oder im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm) zu Woche 96 – RCT, direkter Vergleich: BIC/FTC/TAF vs. ABC/DTG/3TC (therapienaive Erwachsene, Studie 1489).....	29
Tabelle 11: Häufige UEs (in der SOC oder im PT ≥ 5 % in mindestens 1 Studienarm) zu Woche 96 – RCT, direkter Vergleich: BIC/FTC/TAF vs. DTG + FTC/TAF (therapienaive Erwachsene, Studie 1490).....	30
Tabelle 12: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm) zu Woche 96 – RCT, direkter Vergleich: BIC/FTC/TAF vs. DTG + FTC/TAF (therapienaive Erwachsene, Studie 1490).....	32
Tabelle 13: Häufige schwere UEs (Grad 3-4) (in der SOC oder im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm) zu Woche 96 – RCT, direkter Vergleich: BIC/FTC/TAF vs. DTG + FTC/TAF (therapienaive Erwachsene, Studie 1490).....	33

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Metaanalyse, Mortalität: Gesamtüberleben, BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: RR.....	20
Abbildung 2: Metaanalyse, Morbidität: Surrogatendpunkt virologisches Ansprechen (HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: RR.....	20
Abbildung 3: Metaanalyse, Morbidität: Surrogatendpunkt virologisches Versagen (HIV-1 RNA ≥ 50 Kopien/ml), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: RR.....	20
Abbildung 4: Metaanalyse, Morbidität: Surrogatendpunkt CD4-Zellzahl/µl, BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: SMD (Hedges' g).....	21
Abbildung 5: Metaanalyse, Morbidität: HIV-SI (Symptom Bother Score), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: MD (48 Wochen).....	21
Abbildung 6: Metaanalyse, Nebenwirkungen: SUEs, BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: RR.....	21
Abbildung 7: Metaanalyse, Nebenwirkungen: schwere UEs (Grad 3-4), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: RR.....	22
Abbildung 8: Metaanalyse, Nebenwirkungen: Abbruch wegen UEs, BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: RR.....	22
Abbildung 9: Metaanalyse, Nebenwirkungen: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: RR.....	22
Abbildung 10: Metaanalyse, Nebenwirkungen: Übelkeit (PT), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: RR.....	23
Abbildung 11: Metaanalyse, Nebenwirkungen: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: RR.....	23
Abbildung 12: Metaanalyse, Nebenwirkungen: Erkrankungen des Nervensystems (SOC), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: RR.....	23
Abbildung 13: Metaanalyse, Nebenwirkungen: psychiatrische Erkrankungen (SOC), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: RR.....	24
Abbildung 14: Metaanalyse, Nebenwirkungen: Infektion der oberen Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (SOC), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: RR.....	24
Abbildung 15: Metaanalyse, Nebenwirkungen: Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: RR.....	24
Abbildung 16: Metaanalyse, Nebenwirkungen: Schmerzen in einer Extremität (PT), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: RR.....	25

Abbildung 17: Metaanalyse, Nebenwirkungen, Subgruppenanalyse nach Alter: Übelkeit (PT), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: RR.....	25
Abbildung 18: Metaanalyse, Morbidität: HIV-SI (Symptom Bother Score), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; vorbehandelte Erwachsene; Effektschätzer: MD (48 Wochen).....	34

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AIDS	Acquired immune Deficiency Syndrome (erworbenes Immundefektsyndrom)
BIC	Bictegravir
CD4	Cluster of Differentiation 4
CDC	Centers of Disease Control and Prevention
FTC	Emtricitabin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HIV-1	humanes Immundefizienzvirus Typ 1
HIV-SI	HIV-Symptom-Index
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
MCS	Mental Component Score (mentaler Summenscore)
PCS	Physical Component Score (körperlicher Summenscore)
POR	Peto Odds Ratio
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RNA	Ribonukleinsäure
RR	relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SF-36v2	Short Form 36 – Version 2 Health Survey
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 06.11.2018 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A18-43 (Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat in seinem Dossier zu Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (BIC/FTC/TAF) in Modul 4 A [2] für die Bewertung des Zusatznutzens bei Patientinnen und Patienten, die mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) infiziert sind, insgesamt 5 Studien vorgelegt. Für therapienaive Erwachsene waren dies die Studien 1489 und 1490, für vorbehandelte Erwachsene die Studien 1844, 1878 und 1961. Alle 5 Studien wurden für die Nutzenbewertung von BIC/FTC/TAF herangezogen [1].

Für die Studien zu therapienaiven Erwachsenen (1489 und 1490) beruhten die Angaben im Dossier des pU auf 48-Wochen-Daten. Mit seiner Stellungnahme [3] hat der pU die Ergebnisse nach 96 Wochen nachgereicht.

In dem Dossier des pU lagen zudem für den HIV-Symptom-Index (HIV-SI) jeweils nur die Ergebnisse zu den Einzelitems vor. Nach der mündlichen Anhörung hat der pU die fehlenden Auswertungen des HIV-SI-Gesamtindex vorgelegt [4].

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der vom pU nachgereichten Daten beauftragt.

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

Änderung im Vergleich zur Version 1.0

Die vorliegende Version 1.1 vom 06.12.2018 ersetzt Version 1.0 des Addendums vom 29.11.2018.

- In Abschnitt 2.1.2.3 wurde bei der Ergebnisbeschreibung der spezifischen UE Endpunkte unter der Zwischenüberschrift Schmerzen in einer Extremität das Ergebnis irrtümlich den Erkrankungen der Nieren und der Harnwege zugeordnet. In der Ergebnisbeschreibung wurde Erkrankungen der Nieren und der Harnwege durch Schmerzen in einer Extremität ersetzt.

Das Bewertungsergebnis wird durch diese Änderung nicht beeinflusst.

2 Bewertung

In der Nutzenbewertung von BIC/FTC/TAF [1] wurden folgende 2 Fragestellungen untersucht:

- Fragestellung 1: Therapienaive Erwachsene, die mit dem HIV-1 infiziert sind
- Fragestellung 2: Vorbehandelte Erwachsene, die mit dem HIV-1 infiziert sind

Für die Bewertung des Zusatznutzens von BIC/FTC/TAF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei therapienaiven Erwachsenen wurden in der Nutzenbewertung die Studien 1489 und 1490 und für vorbehandelte Erwachsene die Studien 1844, 1878 und 1961 herangezogen.

In die Studien 1489 und 1490 wurden therapienaive HIV-1-infizierte Erwachsene mit einer HIV-1-Ribonukleinsäure(RNA)-Viruslast der Patientinnen und Patienten ≥ 500 Kopien/ml zum Screening eingeschlossen. In die Studien 1844, 1878 und 1961 wurden vorrangig vorbehandelte HIV-1-infizierte Erwachsene ohne Umstellungsindikation (beispielsweise aufgrund von virologischem Versagen oder Nebenwirkungen) eingeschlossen. Eine ausführliche Beschreibung der Studien findet sich in der Dossierbewertung A18-43 [1].

In dem vorliegenden Addendum erfolgt in Abschnitt 2.1 die Bewertung der vom pU für Fragestellung 1 nachgereichten Daten (Ergebnisse nach 96 Wochen sowie Daten für den HIV-SI-Gesamtindex zu Woche 48, jeweils für die beiden Studien 1489 und 1490). In Abschnitt 2.2 werden die für Fragestellung 2 nachgereichten Daten bewertet (48-Wochen Daten für den HIV-SI-Gesamtindex für die Studien 1844 und 1878).

2.1 Fragestellung 1: therapienaive Erwachsene

2.1.1 Charakteristika der eingeschlossenen Studien

Eine ausführliche Beschreibung der Studiencharakteristika der eingeschlossenen Studien 1489 und 1490, die Charakterisierung der Studienpopulationen, sowie die Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene findet sich in der Dossierbewertung A18-43 [1].

2.1.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.1.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

- 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
 - psychiatrische Erkrankungen
 - ggf. weitere spezifische UEs

Tabelle 1 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 1: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie^a (therapienaive Erwachsene)

Studie	Endpunkte															
	Gesamtmortalität	AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C)	Symptomatik (HIV-SI)	Virologisches Ansprechen ^b	Virologisches Versagen ^b	CD4-Zellzahl ^b	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Schwere UEs (Grad 3–4) ^c	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) ^d	Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) ^d	Erkrankungen des Nervensystems (SOC) ^d	Psychiatrische Erkrankungen (SOC) ^d	Weitere spezifische UE ^d	
1489	ja	ja	ja ^e	ja	ja	ja	ja ^f	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	
1490	ja	ja	ja ^e	ja	ja	ja	ja ^f	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	

a: Vergleichsarm für Studie 1489: ABC/DTG/3TC und für Studie 1490: DTG+FTC/TAF
b: Das virologische Ansprechen und das virologische Versagen (Auswertung 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 wurde nur bis Woche 48 erhoben
f: Endpunkt wurde nur bis 48 Wochen erhoben und bereits in der Dossierbewertung A18-43 [1] bewertet.
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;
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: Short Form 36; SOC: Systemorganklasse;
SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TAF: Tenofoviralafenamid; UE: unerwünschtes Ereignis;
vs.: versus

2.1.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 2 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

Tabelle 2: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie^a (therapienaive Erwachsene)

Studie	Studienebene	Endpunkte														
		Gesamtmortalität	AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C)	Symptomatik (HIV-SI)	Virologisches Ansprechen ^b	Virologisches Versagen ^b	CD4-Zellzahl ^b	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Schwere UEs (Grad 3–4) ^c	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) ^d	Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) ^d	Erkrankungen des Nervensystems (SOC) ^d	Psychiatrische Erkrankungen (SOC) ^d	Weitere spezifische UE ^d
1489	N	N	N	H ^{e,f}	H ^g	H ^g	N	N ^h	N	N	N	N	N	N	N	N
1490	N	N	N	H ^{e,f,g}	H ^g	H ^g	N	H ^h	N	N	N	N	N	N	N	N

a: Vergleichsarm für Studie 1489: ABC/DTG/3TC und für 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: Daten wurden nur bis Woche 48 erhoben
f: unklarer Anteil an ersetzten Werten
g: hoher Anteil an Patientinnen und Patienten (> 10 %), die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden
h: Endpunkt wurde nur bis 48 Wochen erhoben und bereits in der Dossierbewertung A18-43 [1] bewertet.
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; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: Short Form 36;
SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TAF: Tenofoviralafenamid;
UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der Endpunkte Gesamtmortalität, AIDS-definierende Ereignisse sowie der Endpunkte zu den Nebenwirkungen wird als niedrig eingestuft. Das Ergebnis des patientenberichtete Endpunkts HIV-SI wird als potenziell hoch verzerrt eingeschätzt, da der Anteil der ersetzten Werte unklar ist, in der Studie 1490 wurde darüber hinaus ein relevanter Anteil (< 10 %) der Patientinnen und Patienten nicht in der Auswertung

berücksichtigt. Die Endpunkte virologisches Ansprechen und virologisches Versagen werden ebenfalls wegen des relevanten (> 10 %) Anteils nicht in der Auswertung berücksichtigter Werte als potenziell hoch verzerrt eingeschätzt.

2.1.2.3 Ergebnisse

Tabelle 3 und Tabelle 4 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von BIC/FTC/TAF mit der Vergleichstherapie (Studie 1489: ABC/DTG/3TC, Studie 1490: DTG + FTC/TAF) bei therapie-naiven 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 Abbrüche wegen UEs gering war und überwiegend auf Einzelereignissen beruht, wird auf die Darstellung der Häufigkeiten verzichtet.

Neben den schon genannten spezifischen UEs mit besonderer Relevanz für das Krankheitsbild und die eingesetzten Wirkstoffe werden folgende weitere UEs dargestellt:

UE mit statistisch signifikantem Ergebnis unter folgenden Bedingungen:

- homogene Metaanalyse oder gleichgerichtete Effekte in den Einzelstudien
- mindestens 10 Patienten oder Patientinnen mit Ereignis in einem Studienarm
- keine Inkonsistenz zwischen inhaltlich ähnlichen SOC / PTs

Das Peto Odds Ratio (POR) bietet in bestimmten Situationen (siehe Abschnitt 2.6.2.2 in der Dossierbewertung A18-43 [1]) 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 3: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie^a (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 ^b
Mortalität					
Gesamtmortalität					
1489	314	2 (0,6)	315	0 (0)	– ^c 0,297
1490	320	3 (0,9)	325	3 (0,9)	POR: 1,02 [0,20; 5,06]; 0,985
Gesamt					1,59 [0,42; 6,05] 0,496
Morbidität					
AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C)					
1489	314	2 (0,6)	315	0 (0)	5,02 [0,24; 104,06] ^d ; 0,170
1490 ^e	320	k. A.	325	k. A.	k. A.
Gesamt					n. b.
Ergänzend: Surrogatendpunkt virologisches Ansprechen (HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml) ^f					
1489	314	276 (87,9)	315	283 (89,8)	0,98 [0,93; 1,03]; 0,439
1490	320	269 (84,1)	325	281 (86,5)	0,97 [0,91; 1,04]; 0,391
Gesamt					0,98 [0,93; 1,02]; 0,248
Ergänzend: Surrogatendpunkt virologisches Versagen (HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/ml) ^f					
1489	314	2 (0,6)	315	7 (2,2)	0,29 [0,06; 1,37]; k. A.
1490	320	14 (4,4)	325	9 (2,8)	1,58 [0,69; 3,60]; k. A.
Gesamt					1,01 [0,51; 2,00]; 0,972
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)					
1489	314	292 (93,0)	315	302 (95,9)	–
1490	320	283 (88,4)	325	288 (88,6)	–
SUEs					
1489	314	36 (11,5)	315	39 (12,4)	0,93 [0,61; 1,42]; 0,794 ^g
1490	320	55 (17,2)	325	33 (10,2)	1,69 [1,13; 2,53]; 0,009 ^g
Gesamt					Heterogenität: p = 0,044; I ² = 75,4%
schwere UEs (Grad 3–4) ^h					
1489	314	42 (13,4)	315	37 (11,7)	1,14 [0,75; 1,72]; 0,538
1490	320	43 (13,4)	325	38 (11,7)	1,15 [0,76; 1,73]; 0,504
Gesamt					1,14 [0,86; 1,53]; 0,364

(Fortsetzung)

Tabelle 3: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie^a (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 ^b
Abbruch wegen UEs					
1489	314	0 (0)	315	5 (1,6)	0,09 [0,01; 1,64]; 0,104
1490	320	6 (1,9)	325	5 (1,5)	1,22 [0,38; 3,95]; 0,742
Gesamt					0,63 [0,24; 1,65]; 0,345
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)					
1489	314	136 (43,3)	315	179 (56,8)	0,76 [0,65; 0,89]; < 0,001
1490	320	138 (43,1)	325	151 (46,5)	0,93 [0,78; 1,10]; 0,395
Gesamt					0,84 [0,75; 0,94]; 0,003
darunter Übelkeit					
1489	314	36 (11,5)	315	76 (24,1)	0,48 [0,33; 0,68]; < 0,001
1490	320	30 (9,4)	325	36 (11,1)	0,85 [0,53; 1,34]; 0,477
Gesamt					0,59 [0,45; 0,79]; p < 0,001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)					
1489	314	79 (25,2)	315	88 (27,9)	0,90 [0,69; 1,17]; 0,431
1490	320	93 (29,1)	325	84 (25,8)	1,12 [0,87; 1,45]; 0,361
Gesamt					1,01 [0,84; 1,21]; 0,918
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)					
1489	314	74 (23,6)	315	94 (29,8)	0,79 [0,61; 1,03]; 0,077
1490	320	83 (25,9)	325	86 (26,5)	0,98 [0,76; 1,27]; 0,880
Gesamt					0,88 [0,73; 1,06]; 0,174
psychiatrische Erkrankungen (SOC)					
1489	314	86 (27,4)	315	98 (31,1)	0,88 [0,69; 1,12]; 0,306
1490	320	59 (18,4)	325	70 (21,5)	0,86 [0,63; 1,17]; 0,326
Gesamt					0,87 [0,72; 1,05]; 0,156
Infektion der oberen Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (SOC)					
1489	314	33 (10,5)	315	51 (16,2)	0,65 [0,43; 0,98]; 0,038
1490	320	31 (9,7)	325	43 (13,2)	0,73 [0,47; 1,13]; 0,160
Gesamt					0,69 [0,51; 0,93]; 0,014

(Fortsetzung)

Tabelle 3: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie^a (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 ^b
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)					
1489	314	21 (6,7)	315	19 (6)	k. A.
1490	320	41 (12,8)	325	24 (7,4)	1,74 [1,07; 2,80], 0,024
Gesamt					1,46 [1,00; 2,12]; 0,048
Schmerzen in einer Extremität (PT)					
1489	314	11 (3,5)	315	6 (1,9)	1,84 [0,69; 4,91], 0,224
1490	320	18 (5,6)	325	7 (2,2)	2,61 [1,11; 6,17], 0,029
Gesamt					2,25 [1,18; 4,29]; 0,013
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: keine Darstellung von Effektschätzung und KI, da nicht informativ					
d: Effekt, KI: eigene Berechnung; asymptotische Schätzung					
e: widersprüchliche Angaben in den vom pU vorgelegten Unterlagen (Woche 48: 4 Ereignisse im BIC/FTC/TAF-Arm vs. 5 Ereignisse im Vergleichsarm; Woche 96: 4 vs. 4 Ereignisse)					
f: Auswertung gemäß FDA-Snapshot-Algorithmus					
g: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [5])					
h: Einteilung basiert auf der „Gilead Sciences Grading Scale for Severity of Adverse Events and Laboratory Abnormalities“					
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; n. b.: nicht berechenbar; POR: Peto Odds Ratio; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TAF: Tenofoviralafenamid; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

Tabelle 4: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie^a (therapienaive Erwachsene)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	BIC/FTC/TAF			Vergleichstherapie			BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie e
	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 48 MW (SD)	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 48 MW (SD)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
SF-36v2 ^c Ergebnisse in der Dossierbewertung A18-43 [1]							
Morbidity							
HIV-SI (Symptom Bother Score) ^d							
1489	311	15 (13,7)	-3 (13,2)	313	14 (12,5)	0 (10,5)	-3 [-4,93; -1,07]; 0,002
1490	302	14 (12,7)	-3 (10,7)	315	14 (13,7)	-3 (12,1)	0,0 [-1,89; 1,89]; 1,00
Gesamt	Heterogenität: p = 0,030; I ² = 78,9%						
	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 96 MW (SD)	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 96 MW (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert
Ergänzend: Surrogatendpunkt CD4-Zellzahl/μl							
1489	314	453 (220,8)	280 (209,8)	315	476 (231,4)	283 (245,7)	-3,00 [-38,70; 32,70]; 0,869 ^f
1490	320	457 (255,3)	218 (204,1)	325	454 (231,5)	261 (212,3)	-43,00 [-75,18; -10,82]; 0,009 ^f
Gesamt	Hedges' g: -0,11 [-0,22; 0,00]; 0,049 ^e						-25,07 [-48,97; -1,17]; 0,040 ^g
<p>a: Studie 1489: ABC/DTG/3TC; Studie 1490: DTG + FTC/TAF</p> <p>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.</p> <p>c: Daten wurden nur bis Woche 48 erhoben und in der Dossierbewertung A18-43 [1] dargestellt.</p> <p>d: Ergebnisse beruhen auf 48-Wochen-Daten. Negative Werte bedeuten eine Verbesserung</p> <p>e: eigene Berechnung Hedges'</p> <p>f: für Änderung zu Studienende und MD: ANOVA mit LOCF-Ersetzung, adjustiert für HIV-1-RNA zu Baseline und Region</p> <p>g: eigene Berechnung von Gesamteffekt (Metaanalyse mit festem Effekt)</p> <p>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; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure; SD: Standardabweichung; TAF: Tenofoviralafenamid; 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.

Mortalität

Gesamtmortalität

Bis Woche 96 traten in der Studie 1489 2 Todesfälle im BIC/FTC/TAF-Arm auf. In der Studie 1490 verstarben bis zu Woche 96 3 Patientinnen bzw. Patienten im BIC/FTC/TAF-Arm und 3 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

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

Für den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse der CDC-Klasse C zeigt sich in der Studie 1489 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Studie 1490 liegen für diesen Endpunkt keine verwertbaren Daten vor.

Für die ergänzend dargestellten Endpunkte virologisches Ansprechen und virologisches Versagen zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für den ebenfalls ergänzend dargestellten Endpunkt CD4-Zellzahl zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von BIC/FTC/TAF. 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.

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 (Symptom Bother Score)

Der Endpunkt HIV-SI (Symptom Bother Score) wurde in den Studien 1489 und 1490 nur bis Woche 48 erhoben. Für den Endpunkt liegt Heterogenität zwischen den Studien 1489 und 1490 ($p < 0,05$) ohne gleichgerichtete Effekte vor. Eine aggregierte Gesamtschätzung der Studien ist aufgrund der Heterogenität für diesen Endpunkt nicht sinnvoll.

In der Studie 1489 zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von BIC/FTC/TAF. Das 95 %-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 1490 zeigt sich 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) und mentaler Summenscore (MCS)

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mit dem SF-36v2 wurde in den Studien 1489 und 1490 nur bis Woche 48 erhoben. Die Ergebnisse sind bereits in der Dossierbewertung A18-43 [1] dargestellt.

Insgesamt ergibt sich weder für den PCS noch für den MCS ein 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

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 zum Nachteil 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 (Grad 3–4), Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte schwere UEs (Grad 3–4) und Abbruch wegen UEs zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Damit ergibt sich für diese Endpunkte 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.

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 in der Metaanalyse ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von BIC/FTC/TAF.

Insgesamt ergibt sich für das PT Übelkeit ein Beleg für einen geringeren Schaden von BIC/FTC/TAF im Vergleich zu ABC/DTG/3TC bzw. DTG + FTC/TAF.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Erkrankungen des Nervensystems, psychiatrische Erkrankungen

Für die Endpunkte Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Erkrankungen des Nervensystems und psychiatrische Erkrankungen zeigt sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Insgesamt ergibt sich für die Endpunkte Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Erkrankungen des Nervensystems und psychiatrische Erkrankungen 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.

Infektionen der oberen Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums

Für den Endpunkt Infektionen der oberen Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von BIC/FTC/TAF. Allerdings ist der Effekt nicht mehr als geringfügig. 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.

Erkrankungen der Nieren und der Harnwege

Für den Endpunkt Erkrankungen der Nieren und der Harnwege zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von BIC/FTC/TAF. Allerdings ist der Effekt nicht mehr als geringfügig. 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.

Schmerzen in einer Extremität

Für den Endpunkt Schmerzen in einer Extremität zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von BIC/FTC/TAF. Damit ergibt sich für diesen Endpunkt ein Beleg für einen höheren Schaden von BIC/FTC/TAF im Vergleich zu ABC/DTG/3TC bzw. DTG + FTC/TAF.

Ergänzende Hinweise zu Auswertungen des pU in den nachgereichten Unterlagen

Der pU hat in den nachgereichten Unterlagen weitere spezifische UE beschrieben und diese für seine Aussage zum Zusatznutzen von BIC/FTC/TAF herangezogen. Konkret betrifft dies auf Ebene der Gesamtpopulation die PTs Angst und Schlafstörungen zugunsten von BIC/FTC/TAF und die PTs Proteinurie und Osteopenie zuungunsten von BIC/FTC/TAF. Die vom pU vorgelegten Analysen bzw. Interpretationen sind jedoch aus folgenden Gründen ungeeignet:

- Zum PT Angst liegt eine heterogene Datenlage mit nicht gleichgerichteten Effekten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von BIC/FTC/TAF.
- Zum PT Schlafstörung legt der pU nur die Ergebnisse einer der beiden Studien vor, obwohl solche Ereignisse auch in der anderen Studie aufgetreten sind, und zwar numerisch häufiger unter BIC/FTC/TAF. Die Datenlage ist heterogen mit nicht gleichgerichteten Effekten. Darüber hinaus fehlt eine inhaltliche Betrachtung der Erfassung von Schlafstörungen: Beim vom pU ebenfalls dargestellten PT Schlaflosigkeit wurden deutlich mehr Ereignisse erfasst, und es zeigt sich eine homogene Datenlage ohne Vor- oder Nachteil für BIC/FTC/TAF. Jenseits der Tatsache, dass sich aus dem PT Schlaflosigkeit kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von BIC/FTC/TAF ergibt, ist auch dessen isolierte Interpretation daher nicht sachgerecht.
- Die beiden PTs Osteopenie und Proteinurie stellen lediglich Laborparameter dar. Zudem hat der pU auch bei diesen PTs nur die Ergebnisse jeweils einer Studie herangezogen.

Darüber hinaus zieht der pU Ergebnisse aus Subgruppenanalysen für die PTs Hypoästhesie, Muskelzerrung und Schweißausbrüche heran. Die Subgruppenanalysen beschränkt er jedoch zum einen auf eine Betrachtung der Einzelstudien, eine gemeinsame Betrachtung beider Studien fehlt. Zum anderen berücksichtigt der pU bei seinen Subgruppenanalysen nicht die eigene, im Dossier beschriebene Methodik (Mindestzahl von Patienten bzw. Ereignissen in einer Subgruppe). Insgesamt sind die Subgruppenanalysen des pU zu UEs daher nicht verwertbar.

2.1.2.4 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)
- 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 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 5 fasst die Subgruppenergebnisse zum Vergleich von BIC/FTC/TAF gegenüber der Vergleichstherapie zusammen

Tabelle 5: Subgruppen (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie^a (therapienaive Erwachsene)

Endpunkt Merkmal Studie Subgruppe	BIC/FTC/TAF		Vergleichstherapie ^a		BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie ^a	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert
Übelkeit						
Alter						
1489						
< 50	274	32	274	72	0,44 [0,30; 0,65]	k. A.
≥ 50	40	4	41	4	1,03 [0,28; 3,82]	k. A.
1490						
< 50	264	23	266	34	0,68 [0,41; 1,12]	0,134
≥ 50	56	7	59	2	3,69 [0,80; 17,00]	0,094
Gesamt ^b					Interaktion:	0,011
< 50	538		540		0,52 [0,38; 0,70]	< 0,001
≥ 50	96		100		1,90 [0,73; 4,95]	0,186
a: Studie 1489: ABC/DTG/3TC; Studie 1490: DTG + FTC/TAF						
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						

Für den PT Übelkeit liegt ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen und Patienten unter 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.

2.1.3 Zusammenfassende Bewertung

Für die Endpunkte der Kategorien Mortalität und Morbidität zeigen sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. In der Kategorie Nebenwirkungen zeigt sich für das PT Übelkeit ein geringerer Schaden für BIC/FTC/TAF, für das PT Schmerzen in einer Extremität ein höherer Schaden von BIC/FTC/TAF. Beide Effekte sind mehr als geringfügig. Darüber hinaus zeigen sich auf SOC-Ebene positive (Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Infektionen der oberen Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums) bzw. negative (Erkrankungen der Nieren und der Harnwege) Effekte für BIC/FTC/TAF, diese sind jedoch jeweils nicht mehr als geringfügig. Bei allen genannten Endpunkten liegen überwiegend nicht schwerwiegende Ereignisse vor. Bezogen auf schwerwiegende Ereignisse zeigt sich nur für die

SUE-Gesamtrate ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von BIC/FTC/TAF in einer der beiden Studien, die Datenlage ist jedoch heterogen und daraus daher kein Nachteil von BIC/FTC/TAF ableitbar.

In der Gesamtschau ergibt sich daher kein eindeutiger Vor- oder Nachteil für BIC/FTC/TAF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie 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.

Insgesamt ändert sich das Ergebnis der Dossierbewertung A18-43 für Fragestellung 1 daher nicht.

2.2 Fragestellung 2: vorbehandelte Erwachsene

Bewertung der nachgereichten Daten zum HIV-SI

Der patientenberichtete Endpunkt HIV-SI wird als potenziell hoch verzerrt eingeschätzt, da der Anteil der ersetzten Werte in den Studien 1844 und 1878 unklar ist. In der Studie 1961 wurde der HIV-SI nicht erhoben.

Tabelle 6 zeigt die Ergebnisse für den HIV-SI (Symptom Bother Score) bei vorbehandelten Erwachsenen nach 48 Wochen. Der Forest Plot der Metaanalyse findet sich in Anhang B.

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 6: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie^a (vorbehandelte Erwachsene)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	BIC/FTC/TAF			Vergleichstherapie			BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie MD [95 %-KI]; p-Wert
	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 48 MW (SD)	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 48 MW (SD)	
Morbidität							
HIV-SI (Symptom Bother Score) ^c							
1844	280	13 (12,8)	-1 (10,5)	281	11 (11,6)	1 (9,5)	-2,00 [-3,71; -0,29] 0,022 ^d
Hedges' g: -0,19 [-0,36; -0,03]; 0,022 ^e							
1878	287	13 (13,8)	0 (12,3)	280	12 (12,2)	-1 (9,5)	1,00 [-0,88; 2,88] 0,297
Gesamt							Heterogenität: p = 0,021; I ² = 81,3%
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: Endpunkt nur bis Woche 48 erhoben. Negative Werte bedeuten eine Verbesserung							
d: eigene Berechnung von Gesamteffekt							
e: eigene Berechnung Hedges' g							
BIC: Bictegravir; FTC: Emtricitabin; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; HIV-SI: HIV Symptom Index; KI: Konfidenzintervall; LOCF: MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TAF: Tenofovirafenamid; vs.: versus							

Patientenberichtete Symptomatik: HIV-SI (Symptom Bother Score)

Der Endpunkt HIV-SI (Symptom Bother Score) wurde in den Studien 1844 und 1878 nur bis Woche 48 erhoben. Für den Endpunkt liegt Heterogenität zwischen den Studien 1844 und 1878 ($p < 0,05$) ohne gleichgerichtete Effekte vor. Eine aggregierte Gesamtschätzung der Studien ist aufgrund der Heterogenität für diesen Endpunkt nicht sinnvoll.

In der Studie 1844 zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von BIC/FTC/TAF. Das 95 %-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 1878 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Damit ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von BIC/FTC/TAF im Vergleich zum Fortführen der bisherigen Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Insgesamt ändert sich dadurch das Ergebnis der Nutzenbewertung für Fragestellung 2 nicht.

2.3 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von BIC/FTC/TAF aus der Dossierbewertung A18-43 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 7 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von BIC/FTC/TAF unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A18-43 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 7: 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>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

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

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (HIV-Infektion): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-43 [online]. 27.09.2018 [Zugriff: 01.10.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 670). URL: https://www.iqwig.de/download/A18-43_Bictegravir-Emtricitabin-Tenofoviralfenamid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.

2. Gilead Sciences. Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (Biktarvy): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 27.06.2018 [Zugriff: 09.10.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/375/#tab/dossier>.

3. Gilead Sciences. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 670:

Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (HIV-Infektion); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-43. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/375/#Beschlüsse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].

4. 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-naive adults: study GS-US-380-1489; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.

5. 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.

Anhang A – Fragestellung 1 (therapienaive Erwachsene)

A.1 Forest Plots

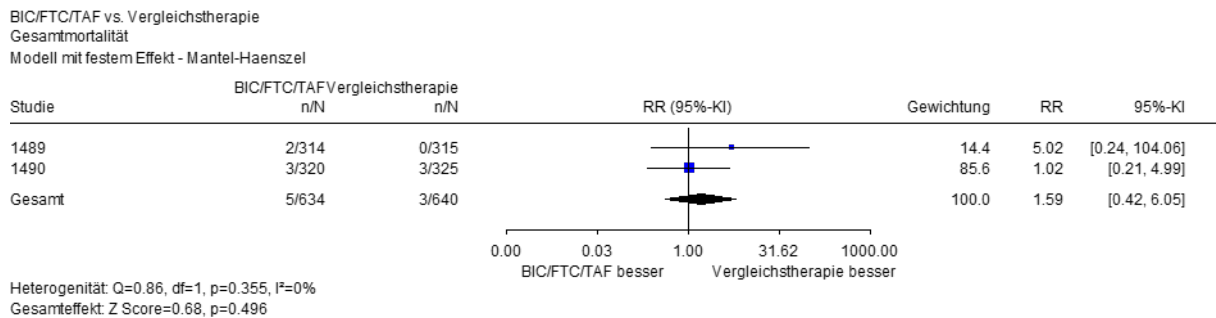


Abbildung 1: Metaanalyse, Mortalität: Gesamtüberleben, BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: RR

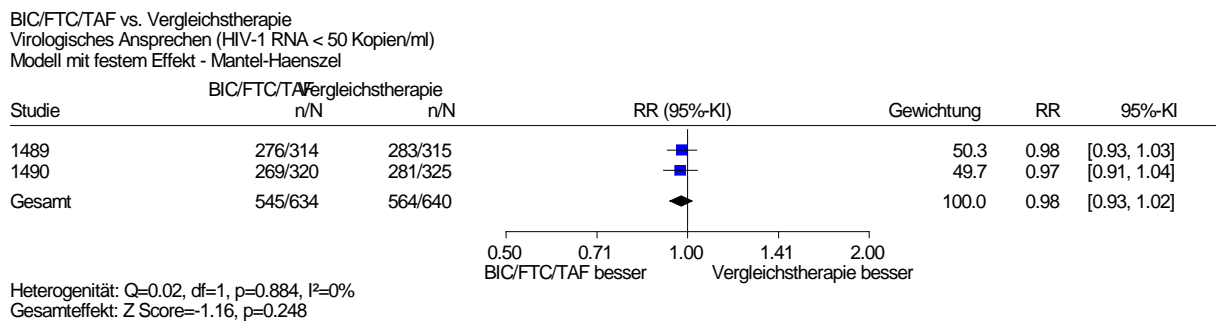


Abbildung 2: Metaanalyse, Morbidität: Surrogatendpunkt virologisches Ansprechen (HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: RR

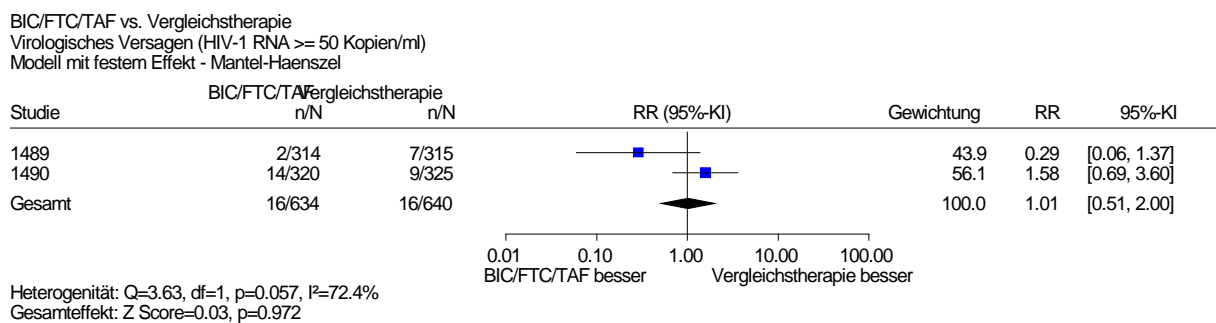


Abbildung 3: Metaanalyse, Morbidität: Surrogatendpunkt virologisches Versagen (HIV-1 RNA ≥ 50 Kopien/ml), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: RR

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

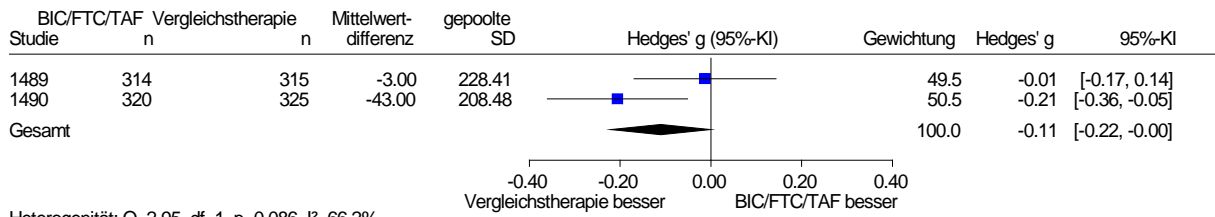


Abbildung 4: Metaanalyse, Morbidität: Surrogatendpunkt CD4-Zellzahl/ μ l, BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: SMD (Hedges' g)

BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie
 HIV-SI (Symptom Bother Score)
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz (zur Darstellung der Gewichte)

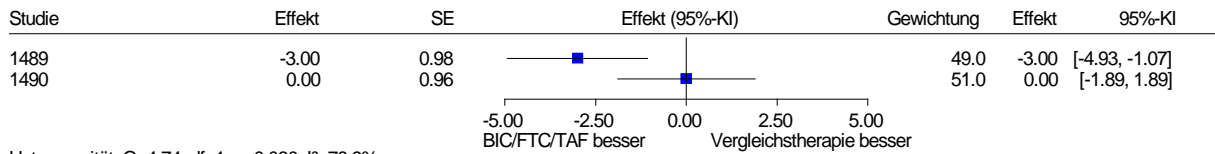


Abbildung 5: Metaanalyse, Morbidität: HIV-SI (Symptom Bother Score), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: MD (48 Wochen)

BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie
 SUEs
 Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel (zur Darstellung der Gewichte)

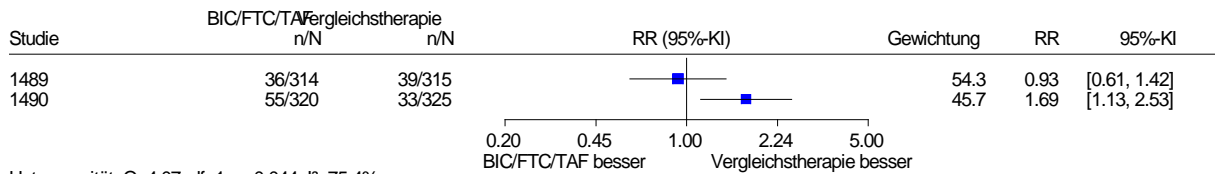


Abbildung 6: Metaanalyse, Nebenwirkungen: SUEs, BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: RR

BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie
 schwere UEs (Grad 3-4)
 Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

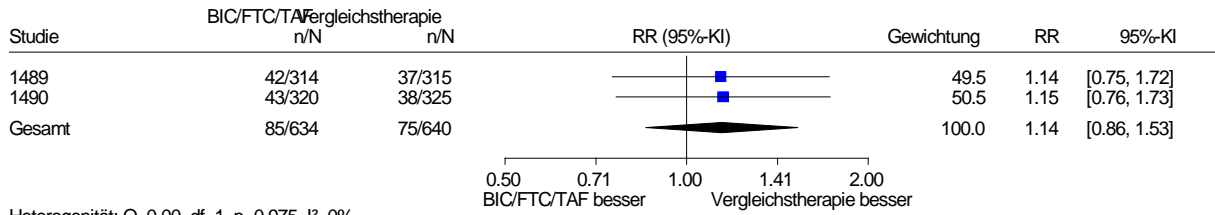


Abbildung 7: Metaanalyse, Nebenwirkungen: schwere UEs (Grad 3-4), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: RR

BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie
 Abbruch wegen UEs
 Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

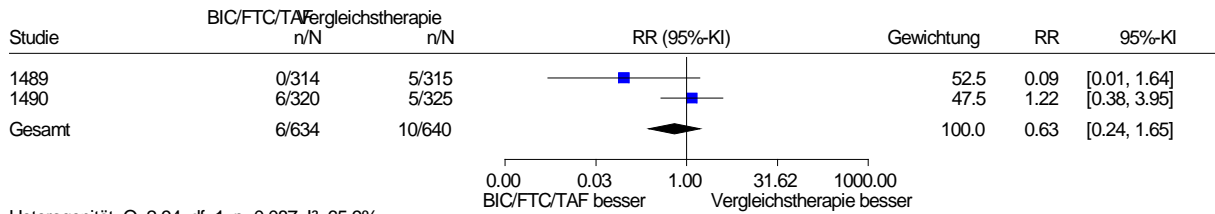


Abbildung 8: Metaanalyse, Nebenwirkungen: Abbruch wegen UEs, BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: RR

BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie
 Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
 Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

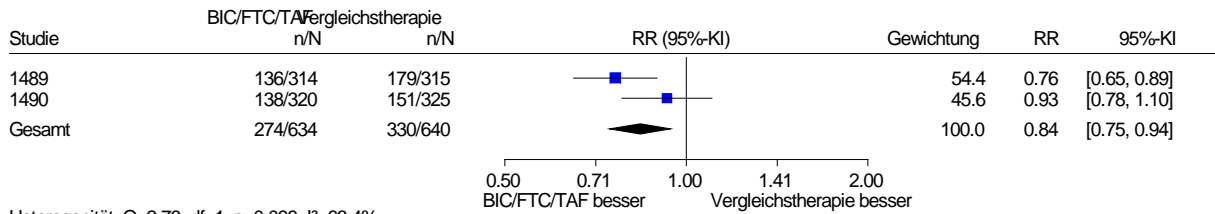


Abbildung 9: Metaanalyse, Nebenwirkungen: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: RR

BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie
 Übelkeit
 Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

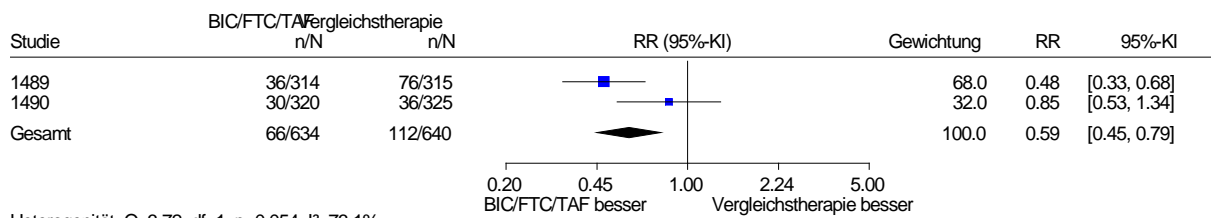


Abbildung 10: Metaanalyse, Nebenwirkungen: Übelkeit (PT), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: RR

BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie
 Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes
 Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

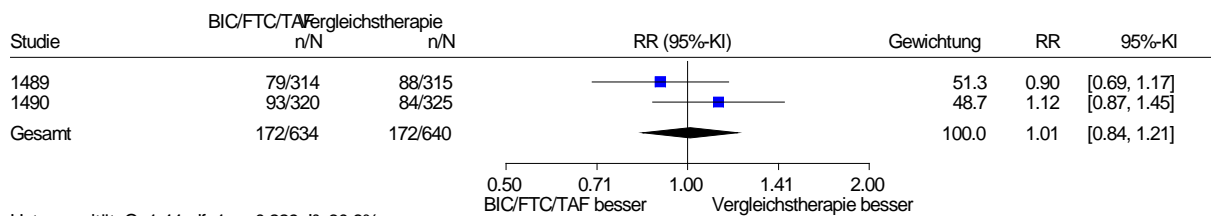


Abbildung 11: Metaanalyse, Nebenwirkungen: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: RR

BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie
 Erkrankungen des Nervensystems
 Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

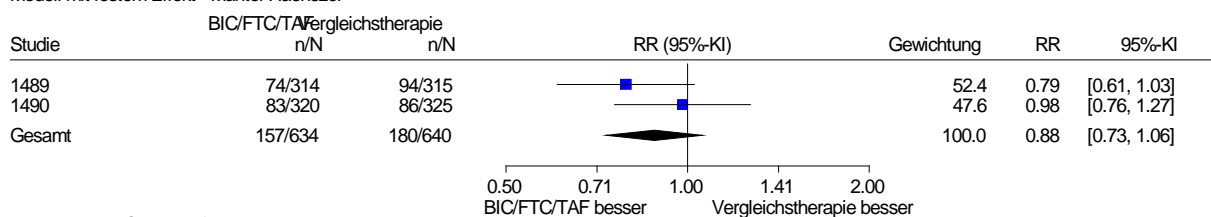


Abbildung 12: Metaanalyse, Nebenwirkungen: Erkrankungen des Nervensystems (SOC), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: RR

BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie
psychiatrische Erkrankungen
Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

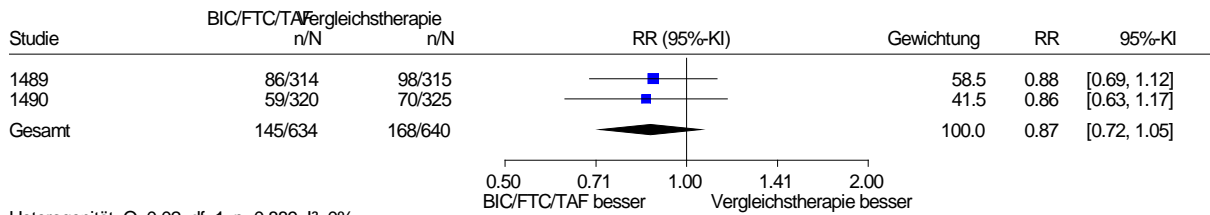


Abbildung 13: Metaanalyse, Nebenwirkungen: psychiatrische Erkrankungen (SOC), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: RR

BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie
Infektion der oberen Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums
Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

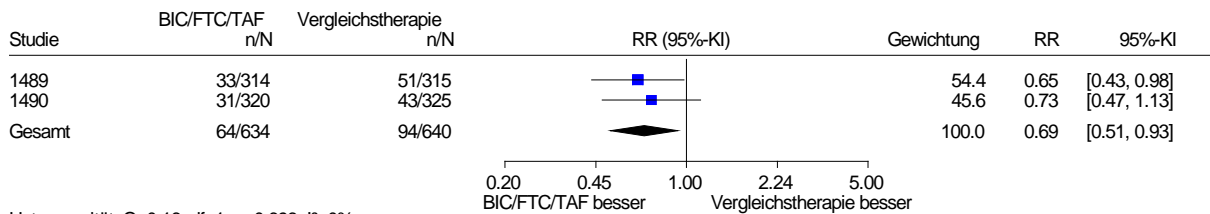


Abbildung 14: Metaanalyse, Nebenwirkungen: Infektion der oberen Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (SOC), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: RR

BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege
Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

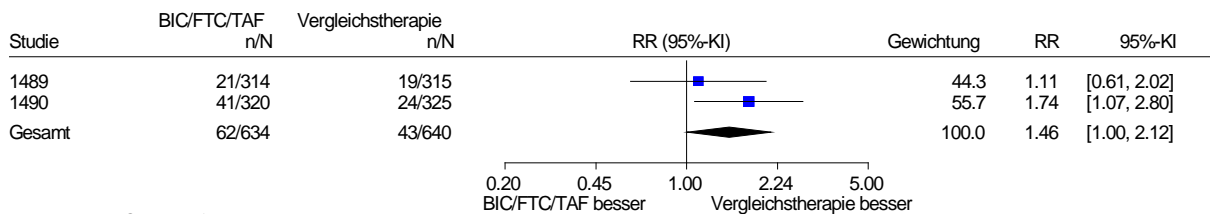


Abbildung 15: Metaanalyse, Nebenwirkungen: Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: RR

BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie
Schmerz in einer Extremität
Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

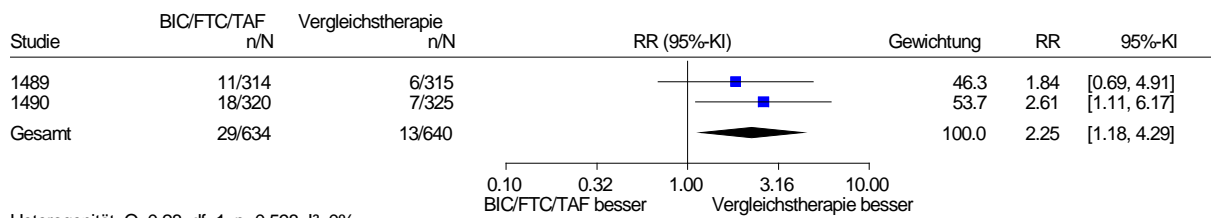


Abbildung 16: Metaanalyse, Nebenwirkungen: Schmerzen in einer Extremität (PT), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: RR

BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie
Übelkeit nach Alter
Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

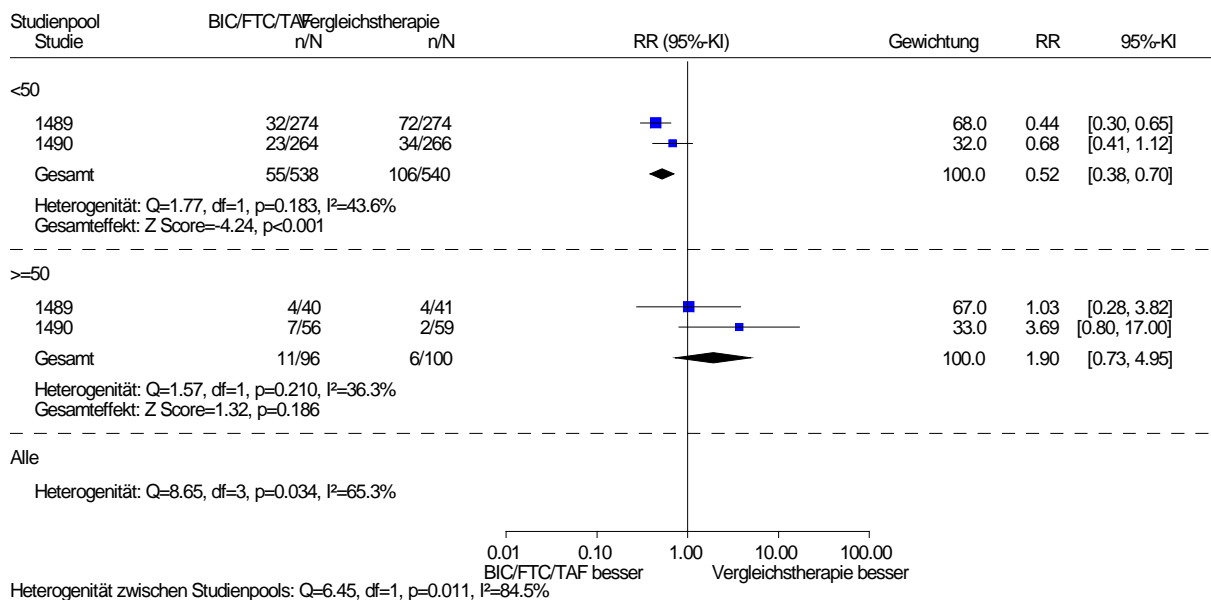


Abbildung 17: Metaanalyse, Nebenwirkungen, Subgruppenanalyse nach Alter: Übelkeit (PT), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; therapienaive Erwachsene; Effektschätzer: RR

A.2 Nebenwirkungen

Tabelle 8: Häufige UEs (in der SOC oder im PT $\geq 5\%$ in mindestens 1 Studienarm) zu Woche 96 – RCT, direkter Vergleich: BIC/FTC/TAF vs. ABC/DTG/3TC (therapienaive Erwachsene, Studie 1489)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	BIC/FTC/TAF N = 314	ABC/DTG/3TC N = 315
Studie 1489		
Gesamtrate UEs	292 (93,0)	302 (95,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	20 (6,4)	24 (7,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	136 (43,3)	179 (56,8)
Diarrhoe	48 (15,3)	50 (15,9)
Abdominalschmerz	13 (4,1)	19 (6,0)
Uebelkeit	36 (11,5)	76 (24,1)
Erbrechen	13 (4,1)	20 (6,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	66 (21,0)	84 (26,7)
Ermuedung	27 (8,6)	35 (11,1)
Fieber	16 (5,1)	14 (4,4)
Erkrankungen des Immunsystems	12 (3,8)	18 (5,7)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	214 (68,2)	236 (74,9)
Gastroenteritis	13 (4,1)	19 (6,0)
Anale Chlamydieninfektion	13 (4,1)	22 (7,0)
Grippe	16 (5,1)	13 (4,1)
Bronchitis	16 (5,1)	26 (8,3)
Gonorrhoe	19 (6,1)	17 (5,4)
Syphilis	27 (8,6)	39 (12,4)
Infektion der oberen Atemwege	33 (10,5)	51 (16,2)
Nasopharyngitis	36 (11,5)	39 (12,4)
Pharyngitis	13 (4,1)	20 (6,3)
Sinusitis	10 (3,2)	18 (5,7)
Harnwegsinfektion	6 (1,9)	2 (0,6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	56 (17,8)	60 (19,0)
Untersuchungen	46 (14,6)	36 (11,4)
Stoffwechsel- und Ernahrungsstoerungen	38 (12,1)	37 (11,7)

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Häufige UEs (in der SOC oder im PT $\geq 5\%$ in mindestens 1 Studienarm) zu Woche 96 – RCT, direkter Vergleich: BIC/FTC/TAF vs. ABC/DTG/3TC (therapienaive Erwachsene, Studie 1489) (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	BIC/FTC/TAF N = 314	ABC/DTG/3TC N = 315
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	93 (29,6)	93 (29,5)
Arthralgie	19 (6,1)	24 (7,6)
Rueckenschmerzen	25 (8,0)	30 (9,5)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	18 (5,7)	25 (7,9)
Erkrankungen des Nervensystems	74 (23,6)	94 (29,8)
Kopfschmerz	41 (13,1)	51 (16,2)
Schwindelgefühl	9 (2,9)	18 (5,7)
Psychiatrische Erkrankungen	86 (27,4)	98 (31,1)
Angst	24 (7,6)	17 (5,4)
Depression	14 (4,5)	21 (6,7)
Schlaflosigkeit	22 (7,0)	31 (9,8)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	21 (6,7)	19 (6,0)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdruese	32 (10,2)	24 (7,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	76 (24,2)	75 (23,8)
Husten	25 (8,0)	12 (3,8)
Schmerzen im Oropharynx	18 (5,7)	24 (7,6)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	79 (25,2)	88 (27,9)
Ausschlag	17 (5,4)	21 (6,7)
Gefaesserkrankungen	18 (5,7)	19 (6,0)

a: MedDRA-Version 21.0; 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 9: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm) zu Woche 96 – 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
SOC^a		
PT^a		
Studie 1489		
Gesamtrate SUEs	36 (11,5)	39 (12,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	4 (1,3)	5 (1,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (1,0)	2 (0,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	13 (4,1)	18 (5,7)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	4 (1,3)	5 (1,6)
Untersuchungen	0 (0)	3 (1,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0 (0)	3 (1,0)
Psychiatrische Erkrankungen	10 (3,2)	6 (1,9)
Suizidgedanken	3 (1,0)	2 (0,6)
a: MedDRA-Version 21.0; 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 10: Häufige schwere UEs (Grad 3-4) (in der SOC oder im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm) zu Woche 96 – RCT, direkter Vergleich: BIC/FTC/TAF vs. ABC/DTG/3TC (therapie-naive Erwachsene, Studie 1489)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	BIC/FTC/TAF N = 314	ABC/DTG/3TC N = 315
Studie 1489		
Gesamtrate schwere UEs (Grad 3-4)^b	42 (13,4)	37 (11,7)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	3 (1,0)	3 (1,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	5 (1,6)	8 (2,5)
Abdominalschmerz	1 (0,3)	3 (1,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	12 (3,8)	12 (3,8)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	7 (2,2)	5 (1,6)
Untersuchungen	5 (1,6)	4 (1,3)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	3 (1,0)	2 (0,6)
Erkrankungen des Nervensystems	4 (1,3)	2 (0,6)
Psychiatrische Erkrankungen	9 (2,9)	6 (1,9)
Suizidgedanken	3 (1,0)	3 (1,0)
Angst	3 (1,0)	1 (0,3)
Endogene Depression	3 (1,0)	0 (0)
<p>a: MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen b: Einteilung basiert auf der „Gilead Sciences Grading Scale for Severity of Adverse Events and Laboratory Abnormalities“ 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</p>		

Tabelle 11: Häufige UEs (in der SOC oder im PT $\geq 5\%$ in mindestens 1 Studienarm) zu Woche 96 – 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
Studie 1490		
Gesamtrate UEs	283 (88,4)	288 (88,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	32 (10,0)	28 (8,6)
Lymphadenopathie	20 (6,3)	21 (6,5)
Augenerkrankungen	15 (4,7)	24 (7,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	138 (43,1)	151 (46,5)
Diarrhoe	57 (17,8)	51 (15,7)
Abdominalschmerz	16 (5,0)	13 (4,0)
Uebelkeit	30 (9,4)	36 (11,1)
Erbrechen	19 (5,9)	15 (4,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	76 (23,8)	85 (26,2)
Ermuedung	26 (8,1)	34 (10,5)
Fieber	20 (6,3)	26 (8,0)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	210 (65,6)	224 (68,9)
Chlamydieninfektion	7 (2,2)	18 (5,5)
Grippe	26 (8,1)	19 (5,8)
Bronchitis	10 (3,1)	22 (6,8)
Gonorrhoe	14 (4,4)	21 (6,5)
Syphilis	23 (7,2)	22 (6,8)
Nasopharyngitis	35 (10,9)	52 (16,0)
Infektion der oberen Atemwege	31 (9,7)	43 (13,2)
Sinusitis	18 (5,6)	8 (2,5)
Pharyngitis	18 (5,6)	7 (2,2)
Harnwegsinfektion	14 (4,4)	10 (3,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	53 (16,6)	61 (18,8)
Untersuchungen	44 (13,8)	33 (10,2)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	54 (16,9)	52 (16,0)

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Häufige UEs (in der SOC oder im PT $\geq 5\%$ in mindestens 1 Studienarm) zu Woche 96 – RCT, direkter Vergleich: BIC/FTC/TAF vs. DTG + FTC/TAF (therapienaive Erwachsene, Studie 1490) (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	BIC/FTC/TAF N = 320	DTG+FTC/TAF N = 325
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	97 (30,3)	77 (23,7)
Arthralgie	23 (7,2)	18 (5,5)
Rueckenschmerzen	17 (5,3)	27 (8,3)
Schmerz in einer Extremität	18 (5,6)	7 (2,2)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	31 (9,7)	23 (7,1)
Erkrankungen des Nervensystems	83 (25,9)	86 (26,5)
Kopfschmerz	51 (15,9)	48 (14,8)
Psychiatrische Erkrankungen	59 (18,4)	70 (21,5)
Angst	8 (2,5)	20 (6,2)
Depression	16 (5,0)	17 (5,2)
Schlaflosigkeit	24 (7,5)	21 (6,5)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	41 (12,8)	24 (7,4)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdruese	31 (9,7)	29 (8,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	72 (22,5)	79 (24,3)
Husten	19 (5,9)	28 (8,6)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	93 (29,1)	84 (25,8)
Ausschlag	12 (3,8)	20 (6,2)
Gefaesserkrankungen	22 (6,9)	18 (5,5)

a: MedDRA-Version 21.0; 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 12: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm) zu Woche 96 – 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
SOC^a		
PT^a		
Studie 1490		
Gesamtrate SUEs	55 (17,2)	33 (10,2)
Herzerkrankungen	5 (1,6)	1 (0,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	7 (2,2)	3 (0,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4 (1,3)	1 (0,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	24 (7,5)	13 (4,0)
Zellulitis	6 (1,9)	1 (0,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	4 (1,3)	4 (1,2)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	5 (1,6)	0 (0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	6 (1,9)	1 (0,3)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	5 (1,6)	2 (0,6)
Psychiatrische Erkrankungen	6 (1,9)	8 (2,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2 (0,6)	4 (1,2)
a: MedDRA-Version 21.0; 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 13: Häufige schwere UEs (Grad 3-4) (in der SOC oder im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm) zu Woche 96 – RCT, direkter Vergleich: BIC/FTC/TAF vs. DTG + FTC/TAF (therapienaive Erwachsene, Studie 1490)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	BIC/FTC/TAF N = 320	DTG+FTC/TAF N = 325
Studie 1490		
Gesamtrate schwere UEs (Grad 3-4)^b	43 (13,4)	38 (11,7)
Herzerkrankungen	5 (1,6)	1 (0,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	6 (1,9)	4 (1,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4 (1,3)	3 (0,9)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	18 (5,6)	10 (3,1)
Zellulitis	4 (1,3)	1 (0,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (0,6)	4 (1,2)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	4 (1,3)	0 (0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	4 (1,3)	2 (0,6)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	4 (1,3)	2 (0,6)
Psychiatrische Erkrankungen	5 (1,6)	6 (1,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2 (0,6)	5 (1,5)
a: MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
b: Einteilung basiert auf der „Gilead Sciences Grading Scale for Severity of Adverse Events and Laboratory Abnormalities“		
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 – Fragestellung 2 (vorbehandelte Erwachsene)**Forest Plot**

BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie
 HIV-SI (Symptom Bother Score)
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz (zur Darstellung der Gewichte)

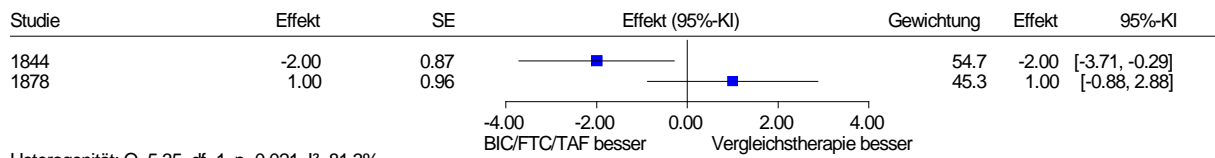


Abbildung 18: Metaanalyse, Morbidität: HIV-SI (Symptom Bother Score), BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie; vorbehandelte Erwachsene; Effektschätzer: MD (48 Wochen)