

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuer Wirkstoffkombination nach § 35a SGB V – Bictegravir/ Emtricitabin/ Tenofovirafenamid

Vom 20. Dezember 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Dezember 2018 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 11. Dezember 2018 (BAnz AT 18.01.2019 B3), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um die Wirkstoffkombination Bictegravir/ Emtricitabin/ Tenofovirafenamid wie folgt ergänzt:**

Bictegravir/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid

Beschluss vom: 20. Dezember 2018

In Kraft getreten am: 20. Dezember 2018

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 21. Juni 2018):

Biktarvy wird zur Behandlung von Erwachsenen angewendet, die mit dem humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) infiziert sind. Bei dem HI-Virus dürfen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir nachgewiesen worden sein (siehe Abschnitt 5.1).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Therapienaive erwachsene HIV-1 Patienten, bei denen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir nachgewiesen worden ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Rilpivirin in Kombination mit Tenofoviridisoproxil/-alafenamid plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin

oder

Dolutegravir in Kombination mit Tenofoviridisoproxil/-alafenamid plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Bictegravir/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid gegenüber Abacavir/ Dolutegravir/ Lamivudin (ABC/DTG/3TC) bzw. Dolutegravir +Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid (DTG+FTC/TAF)

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Therapieerfahrene erwachsene HIV-1 Patienten, bei denen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir nachgewiesen worden ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Bictegravir/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

- a) Therapienaive erwachsene HIV-1 Patienten, bei denen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir nachgewiesen worden ist

Studie 1489: BIC/FTC/TAF vs. ABC/DTG/3TC

Studie 1490: BIC/FTC/TAF vs. DTG+FTC/TAF

Datenschnitte zu Woche 96¹

Mortalität

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	BIC/FTC/TAF		Vergleichstherapie		BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie ^a RR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesamtmortalität					
Datenschnitt zu Woche 96					
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

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	BIC/FTC/TAF		Vergleichstherapie		BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie ^a RR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C)					
Datenschnitt zu Woche 96					
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.
virologisches Ansprechen (HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml)^f					
Datenschnitt zu Woche 48					
1489	314	290 (92,4)	315	293 (93,0)	0,99 [0,95; 1,04]; 0,751
1490	320	286 (89,4)	325	302 (92,9)	0,96 [0,92; 1,01]; 0,114
Gesamt					0,98 [0,95; 1,01]; 0,166
Datenschnitt zu Woche 96					
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
virologisches Versagen (HIV-1 RNA ≥ 50 Kopien/ml)^f					

¹ Für einige Endpunkte lagen zu Woche 96 keine Daten vor. Hier wird das Ergebnis zum Datenschnitt nach 48 Wochen verwendet.

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	BIC/FTC/TAF		Vergleichstherapie		BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie ^a		
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b		
Datenschnitt zu Woche 96							
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		
Endpunkt-kategorie Endpunkt Studie	BIC/FTC/TAF			Vergleichstherapie			BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie ^a
	N ^g	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Woche 48/96 MW (SD)	N ^g	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Woche 48/96 MW (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
Surrogatendpunkt CD4-Zellzahl/μl^h							
Datenschnitt zu Woche 96							
1489	314	453 (220,8)	280 (209,8)	315	476 (231,4)	283 (245,7)	-3 [-38,7; 32,7]; 0,869
1490	320	457 (255,3)	218 (204,1)	325	454 (231,5)	261 (212,3)	-43 [-75,18; -10,82]; 0,009
Gesamt					-25,07 [-48,97; -1,17]; 0,040 ⁱ		
							Hedges' g: -0,11 [-0,22; 0,00]; 0,049 ^j
HIV-SI (Symptom Bother Score)^k							
Datenschnitt zu Woche 48							
HIV-SI-Gesamtscore							
1489	311	15 (13,7)	-3 (13,2)	313	14 (12,5)	0 (10,5)	-3 [-4,93; -1,07]; 0,002
							Hedges' g: -0,24 [-0,40; -0,09]; 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%		

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt-kategorie Endpunkt Studie	BIC/FTC/TAF			Vergleichstherapie			BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie ^a MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^f	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Woche 48 MW (SD)	N ^f	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Woche 48 MW (SD)	
SF-36v2^l							
Datenschnitt zu Woche 48							
PCS							
1489	286	55,5 (6,80)	-0,1 (6,60)	287	54,9 (7,24)	0,2 (5,78)	-0,30 [-1,32; 0,72]; 0,563 ^m
1490	262	53,9 (7,37)	1,1 (6,44)	282	54,6 (8,30)	0,6 (6,35)	0,50 [-0,58; 1,58]; 0,362 ^m
Gesamt							0,08 [-0,66; 0,82]; 0,838
MCS							
1489	287	45,5 (13,04)	3,5 (11,12)	287	46,7 (11,75)	2,0 (10,80)	1,50 [-0,29; 3,29]; 0,101 ^m
1490	262	47,6 (11,50)	2,4 (10,11)	281	46,4 (11,77)	3,7 (10,41)	-1,30 [-3,03; 0,43]; 0,140 ^m
Gesamt							Heterogenität: p = 0,027, I ² = 79,4 %

Nebenwirkungen

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	BIC/FTC/TAF		Vergleichstherapie		BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie ^a RR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
UEs (ergänzend dargestellt)					
Datenschnitt zu Woche 96					
1489	314	292 (93,0)	315	302 (95,9)	-
1490	320	283 (88,4)	325	288 (88,6)	-
SUEs					
Datenschnitt zu Woche 96					
1489	314	36 (11,5)	315	39 (12,4)	0,93 [0,61; 1,42]; 0,794 ⁿ
1490	320	55 (17,2)	325	33 (10,2)	1,69 [1,13; 2,53]; 0,009 ⁿ
Gesamt	Heterogenität: p = 0,044; I ² = 75,4%				
schwere UEs (Grad 3-4)					
Datenschnitt zu Woche 96					
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

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	BIC/FTC/TAF		Vergleichstherapie		BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie ^a
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b
Gesamt					1,14 [0,86; 1,53]; 0,364
Abbruch wegen UEs					
Datenschnitt zu Woche 96					
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
Spezifische unerwünschte Ereignisse^o					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)					
Datenschnitt zu Woche 96					
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
Übelkeit (PT)					
Datenschnitt zu Woche 96					
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)					
Datenschnitt zu Woche 96					
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)					
Datenschnitt zu Woche 96					
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
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)					
Datenschnitt zu Woche 96					
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
psychiatrische Erkrankungen (SOC)					
Datenschnitt zu Woche 96					
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)					
Datenschnitt zu Woche 96					

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	BIC/FTC/TAF		Vergleichstherapie		BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie ^a
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b
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
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)					
Schmerzen in einer Extremität (PT)					
Datenschnitt zu Woche 96					
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
<p>a: Studie 1489: ABC/DTG/3TC; Studie 1490: DTG + FTC/TAF</p> <p>b: sofern nicht anders angegeben: KI und p-Wert (asymptotisch) bzw. Berechnung des IQWiG von Gesamteffekt (Metaanalyse mit festem Effekt)</p> <p>c: keine Darstellung von Effektschätzung und KI, da nicht informativ</p> <p>d: Effekt, KI: Berechnung des IQWiG; asymptotische Schätzung</p> <p>e: Widersprüchliche Angaben in den vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Unterlagen (Woche 96: 4 Ereignisse im BIC/FTC/TAF-Arm vs. 4 Ereignisse im Vergleichsarm)</p> <p>f: Auswertung gemäß FDA Snapshot Algorithmus</p> <p>g: 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>h: für Änderung Studienende und MD: ANOVA mit LOCF-Ersetzung, adjustiert für HIV-1 RNA zu Baseline und Region</p> <p>i: Berechnung des IQWiG von Gesamteffekt (Metaanalyse mit festem Effekt)</p> <p>j: Hedges'g Berechnung des IQWiG</p> <p>k: Ergebnisse beruhen auf 48-Wochen-Daten, negative Werte bedeuten eine Verbesserung</p> <p>l: höhere Werte bedeuten eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <p>m: MD und KI (asymptotisch), p-Wert basiert auf t-Test</p> <p>n: Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode)</p> <p>o: Auswahl durch das IQWiG; Darstellung spezifischer UEs (z.B. mit statistisch signifikantem Unterschied, ≥ 5% in SOC oder PT in einem Behandlungsarm und unter Berücksichtigung des Krankheitsbildes)</p>					
<p>ANOVA: Varianzanalyse; 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-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; HIV-SI: HIV Symptom Index; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation carried forward; MCS: mentaler Summenscore; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; PCS: körperlicher Summenscore; POR: Peto Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SF-36v2: Short Form 36 – Version 2 Health Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TAF: Tenofoviralfenamid; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>					

b) Therapieerfahrene erwachsene HIV-1 Patienten, bei denen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir nachgewiesen worden ist

Studie 1844: BIC/FTC/TAF vs. Fortführung der bisherigen Therapie

Studie 1878: BIC/FTC/TAF vs. Fortführung der bisherigen Therapie

Studie 1961: BIC/FTC/TAF vs. Fortführung der bisherigen Therapie

Datenschnitt zu Woche 48

Mortalität

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	BIC/FTC/TAF		Vergleichstherapie ^a		BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie ^a
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b
Gesamtmortalität					
1844	282	2 (0,7)	281	0 (0)	4,98 [0,24; 103,31]; 0,299
1878	290	1 (0,3)	287	1 (0,3)	0,99 [0,06; 15,75]; 0,994
1961	234	0 (0)	236	1 (0,4)	0,34 [0,01; 8,21]; 0,504
Gesamt					1,33 [0,30; 5,94]; 0,708 ^c

Morbidität

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	BIC/FTC/TAF		Vergleichstherapie ^a		BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie ^a
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b
AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C)					
1844	282	0 (0)	281	0 (0)	–
1878	290	0 (0)	287	0 (0)	–
1961	234	0 (0)	236	0 (0)	–
virologisches Ansprechen (HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml)^d					
1844	282	264 (93,6)	281	267 (95,0)	0,99 [0,95; 1,03]; 0,473
1878	290	267 (92,1)	287	255 (88,9)	1,04 [0,98; 1,09]; 0,189
1961	234	224 (95,7)	236	225 (95,3)	1,00 [0,97; 1,04]; 0,839
Gesamt					1,01 [0,98; 1,04]; 0,532 ^c
virologisches Versagen (HIV-1 RNA ≥ 50 Kopien/ml)^d					
1844	282	3 (1,1)	281	1 (0,4)	2,99 [0,31; 28,57]; 0,342
1878	290	5 (1,7)	287	5 (1,7)	0,99 [0,29; 3,38]; 0,987
1961	234	4 (1,7)	236	4 (1,7)	1,01 [0,26; 3,99]; 0,990
Gesamt					1,20 [0,52; 2,75]; 0,672

Endpunkt-kategorie Endpunkt Studie	BIC/FTC/TAF			Vergleichstherapie ^a			BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie ^a MD [95 %-KI]; p-Wert ^f
	N ^e	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Woche 48 MW (SD)	N ^e	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Woche 48 MW (SD)	
CD4-Zellzahl/μl							
1844	282	752 (302,2)	-25 (182,1)	281	694 (291,6)	6 (194,8)	-31,00 [-62,15; 0,15]; 0,051 ^g
1878	290	669 (303,4)	23 (153,5)	287	657 (285,0)	0 (155,6)	23 [-3; 48]; 0,078 ^g
1961	234	712 (268,1)	31 (157,1)	236	738 (268,4)	19 (173,2)	11 [-19; 41]; 0,45 ^g
Gesamt							Heterogenität: p = 0,027; I ² = 72,2 %
HIV-SI (Symptom Bother Score)^h							
1844	280	13 (12,8)	-1 (10,5)	281	11 (11,6)	1 (9,5)	-2,00 [-3,71; -0,29] 0,022 ⁱ
	Hedges' g: -0,19 [-0,36; -0,03]; 0,022 ⁱ						
1878	287	13 (13,8)	0 (12,3)	280	12 (12,2)	-1 (9,5)	1,00 [-0,88; 2,88] 0,297
1961	Endpunkt nicht erhoben						
Gesamt	Heterogenität: p = 0,021; I ² = 81,3%						

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt-kategorie Endpunkt Studie	BIC/FTC/TAF			Vergleichstherapie ^a			BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie ^a MD [95 %-KI]; p-Wert ^f
	N ^e	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Woche 48 MW (SD)	N ^e	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Woche 48 MW (SD)	
SF-36v2^j							
PCS							
1844	262	53,4 (8,19)	-0,2 (6,82)	260	54,0 (7,73)	0,4 (5,68)	-0,60 [-1,68; 0,48]; 0,275 ^k
1878	266	53,7 (8,43)	-0,8 (6,19)	254	53,9 (8,24)	0,2 (5,50)	-1,00 [-2,01; 0,01]; 0,051 ^k
1961	Endpunkt nicht erhoben						
Gesamt							-0,81 [-1,55; -0,08]; 0,030 Hedges' g: -0,13 [-0,25; -0,01]
MCS							
1844	262	49,9 (9,81)	0,6 (9,49)	260	51,0 (9,72)	-0,6 (8,25)	1,20 [-0,33; 2,73]; 0,123 ^k

Endpunkt-kategorie Endpunkt Studie	BIC/FTC/TAF			Vergleichstherapie ^a			BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie ^a MD [95 %-KI]; p-Wert ^f
	N ^e	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Woche 48 MW (SD)	N ^e	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Woche 48 MW (SD)	
1878	267	49,7 (10,66)	0,8 (7,93)	257	50,6 (10,06)	0,8 (8,13)	0,00 [-1,38; 1,38]; > 0,999 ^k
1961	Endpunkt nicht erhoben						
Gesamt							0,54 [-0,48; 1,56]; 0,302

Nebenwirkungen

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	BIC/FTC/TAF		Vergleichstherapie ^a		BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie ^a RR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
UEs (ergänzend dargestellt)					
1844	282	225 (79,8)	281	225 (80,1)	–
1878	290	233 (80,3)	287	226 (78,7)	–
1961	234	154 (65,8)	236	159 (67,4)	–
SUEs					
1844	282	15 (5,3)	281	22 (7,8)	0,68 [0,36; 1,28]; 0,233
1878	290	17 (5,9)	287	20 (7,0)	0,84 [0,45; 1,57]; 0,588
1961	234	7 (3,0)	236	8 (3,4)	0,88 [0,33; 2,39]; 0,806
Gesamt					0,78 [0,52; 1,17]; 0,223 ^c
schwere UEs (Grad 3–4)^l					
1844	282	16 (5,7)	281	10 (3,6)	1,59 [0,74; 3,45]; 0,237
1878	290	13 (4,5)	287	18 (6,3)	0,71 [0,36; 1,43]; 0,343
1961	234	11 (4,7)	236	14 (5,9)	0,79 [0,37; 1,71]; 0,553
Gesamt					0,95 [0,62; 1,45]; 0,812 ^c
Abbruch wegen UEs					
1844	282	6 (2,1)	281	2 (0,7)	2,99 [0,61; 14,68]; 0,178
1878	290	2 (0,7)	287	1 (0,3)	1,98 [0,18; 21,71]; 0,576
1961	234	0 (0)	236	0 (0)	–
Gesamt					2,65 [0,71; 9,93]; 0,148 ^c
Spezifische unerwünschte Ereignisse^m					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)					
1844	282	76 (27,0)	281	68 (24,2)	1,11 [0,84; 1,48]; 0,455
1878	290	87 (30,0)	287	62 (21,6)	1,39 [1,05; 1,84]; 0,022
1961	234	41 (17,5)	236	30 (12,7)	1,38 [0,89; 2,13]; 0,148
Gesamt					1,27 [1,06; 1,52]; 0,010 ^c
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)					
1844	282	44 (15,6)	281	42 (14,9)	1,04 [0,71; 1,54]; 0,829
1878	290	40 (13,8)	287	18 (6,3)	2,20 [1,29; 3,74]; 0,004

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	BIC/FTC/TAF		Vergleichstherapie ^a		BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie ^a RR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
1961	234	19 (8,1)	236	19 (8,1)	1,01 [0,55; 1,86]; 0,978
Gesamt					1,30 [0,99; 1,71]; 0,062 ^c
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)					
1844	282	44 (15,6)	281	51 (18,1)	0,86 [0,60; 1,24]; 0,533 ⁿ
1878	290	69 (23,8)	287	27 (9,4)	2,53 [1,67; 3,83]; < 0,001 ^m
1961	234	24 (10,3)	236	33 (14,0)	0,73 [0,45; 1,20]; 0,247 ⁿ
Gesamt					Heterogenität: p = < 0,001, I ² = 89,7 % ^c
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)					
1844	282	134 (47,5)	281	128 (45,6)	k.A.
1878	290	134 (46,2)	287	150 (52,3)	k.A.
1961	234	107 (45,7)	236	96 (40,7)	k.A.
Gesamt					k.A.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) Harnwegsinfektion (PT)					
1844	282	4 (1,4)	281	5 (1,8)	0,80 [0,22; 2,94]; 0,733
1878	290	8 (2,8)	287	2 (0,7)	3,96 [0,85; 18,48]; 0,080
1961	234	16 (6,8)	236	4 (1,7)	4,03 [1,37; 11,89]; 0,011
Gesamt					2,55 [1,28; 5,08]; 0,008 ^c
psychiatrische Erkrankungen (SOC)					
1844	282	26 (9,2)	281	45 (16,0)	0,58 [0,37; 0,91]; 0,016 ⁿ
1878	290	39 (13,4)	287	22 (7,7)	1,75 [1,07; 2,88]; 0,024 ⁿ
1961	234	8 (3,4)	236	1 (0,4)	8,07 [1,02; 64,00]; 0,019 ⁿ
Gesamt					Heterogenität: p = < 0,001, I ² = 86,3 % ^c
<p>a: jeweils Fortführung der bestehenden Therapie b: KI und p-Wert aus asymptotischer Schätzung c: Berechnung des IQWiG aus Metaanalyse mit festem Effekt d: Auswertung gemäß FDA-Snapshot-Algorithmus e: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren. f: sofern nicht anders angegeben: Berechnung des IQWiG von MD und KI (asymptotisch) bzw. von Gesamteffekt (Metaanalyse mit festem Effekt) g: MD, KI und p-Wert aus ANOVA mit LOCF-Ersetzung h: Endpunkt nur bis Woche 48 erhoben. Negative Werte bedeuten eine Verbesserung. i: Berechnung des IQWiG j: höhere Werte bedeuten eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität k: MD, KI (asymptotisch), p-Wert (t-Test) l: Einteilung basiert auf der „Gilead Sciences Grading Scale for Severity of Adverse Events and Laboratory Abnormalities“ m: Auswahl durch das IQWiG; Darstellung spezifischer UEs (z.B. mit statistisch signifikantem Unterschied, ≥ 5% in SOC oder PT in einem Behandlungsarm und unter Berücksichtigung des Krankheitsbildes) n: Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode)</p>					
AIDS: Acquired immune Deficiency Syndrome; ANOVA: Kovarianzanalyse; BIC: Bictegravir; CDC:					

Centers for Disease Control and Prevention; CD4: Cluster of Differentiation 4; FDA: Food and Drug Administration; FTC: Emtricitabin; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; HIV-SI: HIV Symptom Index; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; ;LOCF: Last Observation carried forward; MCS: mentaler Summenscore; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PCS: körperlicher Summenscore; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SF-36v2: Short Form-36 – Version 2 Health Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TAF: Tenofovirafenamid; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

- a) Therapienaive erwachsene HIV-1 Patienten, bei denen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir nachgewiesen worden ist

ca. 11.200 Patienten

- b) Therapieerfahrene erwachsene HIV-1 Patienten, bei denen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir nachgewiesen worden ist

ca. 55.600 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Biktarvy® (Wirkstoffkombination: Bictegravir/ Emtricitabin/ Tenofovirafenamid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. Oktober 2018):
https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/biktarvy-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Bictegravir/ Emtricitabin/ Tenofovirafenamid soll nur durch in der Therapie von Patienten mit HIV-1 Infektionen, erfahrene Fachärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Therapienaive erwachsene HIV-1 Patienten, bei denen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir nachgewiesen worden ist

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Bictegravir / Emtricitabin/ Tenofovirafenamid	11.192,89 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin	14.317,77 €
Dolutegravir + Emtricitabin / Tenofovirafenamid	16.466,81 €
Dolutegravir + Emtricitabin / Tenofovidisoproxil	9223,89 €
Rilpivirin + Abacavir+Lamivudin	11020,52 €
Rilpivirin + Emtricitabin / Tenofovirafenamid	12.347,34 €
Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovidisoproxil	5104,42 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2018)

- b) Therapieerfahrene erwachsene HIV-1 Patienten, bei denen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir nachgewiesen worden ist

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Bictegravir / Emtricitabin/ Tenofovirafenamid	11.192,89 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Individuelle antiretrovirale Therapie ²	2.110,57 € - 20.133,77 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2018)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

² Aufgrund der verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten in der individuellen Therapie werden nicht alle möglichen Varianten an Kombinationstherapien dargestellt und berücksichtigt, sondern beispielhaft die Kostenspanne von einer kostengünstigen (Nevirapin + Emtricitabin / Tenofovidisoproxil) zu einer kostenintensiven Therapie (Maraviroc + Emtricitabin / Tenofovirafenamid) angegeben.

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 20. Dezember 2018 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 20. Dezember 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken