



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Tenofoviralfenamid

Vom 21. September 2017

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekosten	18
4. Verfahrensablauf	18
5. Beschluss	20
6. Anhang	25
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	25
B. Bewertungsverfahren.....	29
7. Bewertungsgrundlagen	29
8. Bewertungsentscheidung.....	29
8.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	29
8.2 Nutzenbewertung	29
8.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	29
8.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen.....	29
8.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	29
8.2.4 Therapiekosten	29
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens....	30
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	31
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	34
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	35
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	35
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	36
5.1 Stellungnahme der Gilead Sciences GmbH.....	36

5.2	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	78
5.3	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten.....	83
5.4	Stellungnahme der Deutschen Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä).....	92
5.5	Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer	99
D.	Anlagen	115
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	115
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	127
3.	Anhang zur schriftlichen Stellungnahme der Gilead Sciences GmbH	128

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Tenofovirafenamid ist der 1. April 2017. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 30. März 2017 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 3. Juli 2017 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Tenofovirafenamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO

festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Tenofoviralfenamid nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Tenofoviralfenamid (Vemlidy®) gemäß Fachinformation

Vemlidy wird bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren, mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) zur Behandlung chronischer Hepatitis B angewendet (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

a) therapienaive erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis B

(PEG-)Interferon alfa oder Tenofovirdisoproxil oder Entecavir.

b) therapieerfahrene erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis B

Eine patientenindividuelle antivirale 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.

c) therapienaive jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit chronischer Hepatitis B

Tenofovirdisoproxil oder Entecavir.

d) therapieerfahrene jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit chronischer Hepatitis B

Tenofovirdisoproxil.

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Für die Behandlung der chronischen Hepatitis B sind folgende Arzneimittel zugelassen: Adefovirdipivoxil, Entecavir, Interferon alfa-2a, Interferon alfa-2b, Lamivudin, Peginterferon alfa-2a, Telbivudin und Tenofoviridisoproxil. Für jugendliche Patienten sind ausschließlich Tenofoviridisoproxil und – nur für therapienaive Patienten – Entecavir zugelassen.
- zu 2. Nichtmedikamentöse Therapieoptionen kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht in Betracht.
- zu 3. Es liegen keine Beschlüsse des G-BA im Indikationsgebiet „chronische Hepatitis-B-Infektion“ vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Für therapieerfahrene erwachsene Patienten werden unter den zugelassenen antiviralen Wirkstoffen Entecavir und Tenofoviridisoproxil bevorzugt aufgrund ihrer Wirksamkeit und der niedrigen Resistenzbarriere empfohlen. Interferone sind nicht mit viralen Resistenzen assoziiert bei höheren Erfolgsraten im Vergleich zu den anderen antiviralen Wirkstoffen für eine dauerhafte Serokonversion. Lamivudin, Telbivudin und Adefovir zeigen im Vergleich eine geringere Wirksamkeit oder höhere Resistenzraten, weshalb diese nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für therapienaive erwachsene Patienten in Betracht kommen. Für therapieerfahrene erwachsene Patienten können aus der vorliegenden Evidenz keine vorrangigen Empfehlungen für einzelne Therapieoptionen abgeleitet werden. Als Vergleichstherapie für diese Patientengruppe wird daher eine patientenindividuelle Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen, als zweckmäßig angesehen.

Bei insgesamt limitierter Evidenz für die Behandlung von jugendlichen Patienten ab dem Alter von 12 Jahren zählen die zugelassenen Arzneimittel Entecavir und Tenofoviridisoproxil zu den empfohlenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet. Entsprechend der jeweiligen Zulassung wird daher für therapienaive jugendliche Patienten Entecavir oder Tenofoviridisoproxil, und für therapieerfahrene jugendliche Patienten Tenofoviridisoproxil als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Tenofoviridisoproxil wie folgt bewertet:

Ein Zusatznutzen von Tenofoviridisoproxil gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in keiner Patientengruppe belegt.

Begründung:

a) therapienaive erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis B und

b) therapieerfahrene erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis B

Zum Nachweis des Zusatznutzens legt der pharmazeutische Unternehmer Interimsergebnisse der randomisierten, doppelblinden und multizentrischen klinischen Studien GS108 und GS110 vor. Bei diesen Studien handelt es sich um zulassungsrelevante Untersuchungen zum Vergleich von Tenofovirafenamid mit Tenofoviridisoproxil bei erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis-B-Infektion mit positivem (GS0110) bzw. negativem (GS0108) HBe-Antigen-Nachweis. Es liegen im vorgelegten Dossier Datenschnitte nach 96-wöchiger (GS0108) bzw. 72-wöchiger (GS0110) Behandlung vor.

Der pharmazeutische Unternehmer betrachtet die Patientengruppen mit und ohne orale antivirale Vortherapie in beiden Studien separat und stellt die Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen im Dossier dar. Der Endpunkt Lebensqualität wurde in den Studien nicht untersucht. Die Darstellung der Ergebnisse in Modul 4 beruht auf Zusatzauswertungen, die der pharmazeutische Unternehmer zusätzlich zu den Studienberichten in Modul 5 vorlegt.

Dabei unterlässt es der pharmazeutische Unternehmer, die Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen vollständig darzulegen. In Modul 4 des Dossiers werden neben den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse lediglich selektiv die vom pharmazeutischen Unternehmer als relevant bewerteten Kategorien von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse „Nierenerkrankungen“ und „Veränderung der Knochendichte/Frakturen“ ausgeführt; eine Aufführung weiterer spezifischer oder häufiger unerwünschter Ereignisse, sowie eine vollständige Aufschlüsselung der unerwünschten Ereignisse nach Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT), die es ermöglichen würde, die Auswahl des pharmazeutischen Unternehmers zu überprüfen, unterbleibt.

Obgleich nach 5. Kapitel § 9 Abs. 2 S. 2 und 3 VerfO bereits in Modul 4 eine erschöpfende Darstellung der Grundlagen, auf die sich die Bewertung stützt, erforderlich ist, ließen sich durch eine lückenlose Darlegung der Analyse- und Entscheidungswege in Modul 5 grundsätzlich auch fragmentarische Ergebnispräsentationen in den zu veröffentlichenden Modulen 1 – 4 im Rahmen der Nutzenbewertung überprüfen. Ergebnistabellen der o.g. Zusatzauswertungen des Moduls 5, die Rückschlüsse auf weitere aufgetretene unerwünschte Ereignisse in den Patientengruppen zuließen, wurden jedoch bis auf diejenigen Seiten mit den vorgenannten unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse gekürzt. Es muss demnach angenommen werden, dass der pharmazeutische Unternehmer Zugriff auf die Daten der restlichen unerwünschten Ereignisse hatte, diese jedoch im Dossier nicht niederlegte. Insbesondere bleibt durch das beschriebene Vorgehen der Vorgang der Selektion der genannten unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse intransparent, weshalb es inhaltlich nicht nachvollzogen und auf seine Sachgerechtigkeit hin nicht überprüft werden kann. Begründungen zur Selektion auf Basis von Literaturzitate in Modul 4 sind vor dem Hintergrund der vorliegenden, aber nicht vorgelegten Studiendaten nicht ausreichend. Die selektive Darstellung der vom pharmazeutischen Unternehmer ausgewählten unerwünschten Wirkungen von besonderem Interesse „Nierenerkrankungen“ und „Veränderung der Knochendichte / Frakturen“ ohne vollständige Darstellung aller unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT, ist von besonderer Bedeutung für die Nutzenbewertung von Tenofovirafenamid, da der pharmazeutische Unternehmer seine Begründung des Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorwiegend auf diese beiden Endpunkte stützt.

Zusammengenommen genügt das beschriebene Vorgehen nicht den sich aus § 35a Abs. 1 SGB V ergebenden, den pharmazeutischen Unternehmer obliegenden Darlegungsanforderungen zum Nachweis des Zusatznutzens seines Arzneimittels gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Hierfür müssen alle für die Bewertung des

Zusatznutzens relevanten Daten lückenlos und inhaltlich nachvollziehbar im Dossier vorgelegt werden. Unter Anlegung des gesetzlich vorgegebenen Maßstabs ist auf der Grundlage der vorgelegten Nachweise des pharmazeutischen Unternehmers insgesamt nicht abschließend beurteilbar, inwieweit die präsentierten Ergebnisse ein vollständiges Bild des zu bewertenden Nutzens des Arzneimittels liefern. Die Aufbereitung der Ergebnisse erweist sich somit als nicht adäquat für die Nutzenbewertung, so dass eine Beurteilung des Zusatznutzens bzw. eines möglichen Schadens nicht möglich ist.

Zwar reichte der pharmazeutische Unternehmer mit seiner Stellungnahme weitere Datentabellen ein, welche aus seiner Sicht die vollständigen Daten der ursprünglich fehlenden Auswertungen enthalten sollen. Diese Unterlagen konnten jedoch nicht mehr im laufenden Nutzenbewertungsverfahren berücksichtigt werden, weil sie verfristet eingereicht worden sind.

Nach § 35a Abs. 1 Satz 3 bis 5 SGB V i.V.m. § 5 Abs. 1 Satz 1 AM-NutzenV ist der Zusatznutzen vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV nachzuweisen. Der pharmazeutische Unternehmer hat die von ihm vorzulegenden Nachweise spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens dem Gemeinsamen Bundesausschuss vorzulegen (§ 35a Abs. 1 Satz 3 SGB V). Der Gemeinsame Bundesausschuss hat nur fristgerecht eingereichte Unterlagen zu berücksichtigen (§ 4 Abs. 4 Satz 1 AM-NutzenV), er hat keine Amtsermittlungspflicht (vgl. § 5 Abs. 1 Satz 2 AM-NutzenV). Daraus ergibt sich, dass der G-BA nur fristgerecht eingereichte Unterlagen zu berücksichtigen hat.

Die im Dossier vorgelegten lückenhaften Zusatzauswertungen sowie die mit der Stellungnahme eingereichten Tabellen datieren vom 13. Februar/ 2. März 2017 (GS0108-Zusatzauswertungen) bzw. vom 15. Dezember 2016/ 10. Februar 2017 (GS0110-Zusatzauswertungen). Es ist somit nicht ersichtlich, inwieweit diese vollständigen Auswertungen tatsächlich nicht schon zum für die Dossiereinreichung maßgeblichen Zeitpunkt (1. April 2017) vorgelegt werden konnten. Dies rechtfertigt die Schlussfolgerung, dass die Daten auch schon zu einem früheren Zeitpunkt hätten vorgelegt werden können. Mithin können die mit der Stellungnahme nachgereichten Daten als verfristet eingereicht angesehen werden.

Zwar ist es nach 5. Kapitel § 19 Abs. 2 VerfO grundsätzlich nicht ausgeschlossen, dass ein pharmazeutischer Unternehmer in Reaktion auf die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 2 SGB V ergänzende Unterlagen bzw. Daten im Stellungnahmeverfahren einreichen kann, die der G-BA im Rahmen der Beschlussfassung nach § 35a Abs. 3 SGB V auch berücksichtigt. Nach dem Sinn und Zweck der Verfahrensqualität der Nutzenbewertung sichernden Fristenregelungen in § 35a Abs. 1 Satz 3 SGB V i.V.m. § 4 Abs. 4 Satz 1 AM-NutzenV kann dies jedoch insbesondere nicht für solche Unterlagen und Daten gelten, die der pharmazeutische Unternehmer zunächst zur Vorbereitung eines Dossiers in Befolgung der ihm obliegenden Darlegungs- und Beweispflichten zum Nachweis eines Zusatznutzens erstellt, sie aber anschließend nicht zum maßgeblichen Zeitpunkt der Dossiereinreichung vorlegt. Denn ein solches Vorgehen steht mangels inhaltlicher Nachvollziehbarkeit der mit dem Dossier eingereichten Daten nicht nur der Erstellung einer gesetzeskonformen Nutzenbewertung entgegen, sondern nimmt auch den nach § 35a Abs. 3 Satz 2 SGB V stellungnahmeberechtigten Personen und Organisationen die Möglichkeit, ihr Stellungnahmerecht in einer für die Nutzenbewertung zweckverwirklichenden Weise auszuüben.

Weitere Aspekte der Nutzenbewertung des IQWiG (z.B. Bildung der Teilpopulationen, Aktualität der Datenschnitte, Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) sind grundsätzlich für die Einschätzung des Zusatznutzens relevant. Da die festgestellte selektive Zurverfügungstellung und inadäquate Aufbereitung der Daten und die daraus resultierende inhaltliche Unvollständigkeit eine weitergehende Bewertung jedoch verhindert, wird auf diese nicht näher eingegangen. Im Besonderen ist die nicht nachvollziehbare selektive Darstellung der unerwünschten Ereignisse hervorzuheben, insbesondere da der pharmazeutische

Unternehmer seine Begründung des Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorwiegend auf diese Endpunkte stützt.

c) therapienaive jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit chronischer Hepatitis B und

d) therapieerfahrene jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit chronischer Hepatitis B

Für die Patientenpopulationen c) und d) wurden keine Ergebnisse aus klinischen Studien für die Nutzenbewertung vorgelegt. In der Recherche des pharmazeutischen Unternehmers konnte keine relevanten Studien identifiziert werden, so dass keine Möglichkeit eines Vergleiches gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht. Es lassen sich keine Aussagen zu einem Zusatznutzen ableiten.

2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Tenofoviralfenamid findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Abs. 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen.

Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt. Dabei soll das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie verglichen werden. Grundlage der Nutzenbewertung bildet nach § 7 Abs. 1 AM-NutzenV das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.

Die Befristung ermöglicht es dem pharmazeutischen Unternehmer, die vorhandenen Daten aus den beiden Studien für einen Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels Tenofoviralfenamid gegenüber der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie in einem neuen Dossier adäquat aufzubereiten und erneut einzureichen. Der G-BA erachtet hierfür eine Frist von einem Jahr als angemessen. Eine erneute Einreichung ist nicht vor dem Ende der Befristungsdauer möglich.

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für das Arzneimittel Tenofoviralfenamid aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 VerfO) durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

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

Die Darstellung der Patientenzahlen folgt der Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers und des IQWiG. Unsicherheiten der Größe der Erwachsenenpopulation ergeben sich aus der Vorgehensweise zur Bestimmung der Prävalenzrate. Die fragliche Repräsentativität der herangezogenen Studie führt zu einer Unsicherheit in der oberen Grenze der Patientenzahlen; wohingegen die untere Grenze durch Einschluss von Patienten mit akuter Hepatitis-B-Infektion überschätzt sein könnte. Der pharmazeutische Unternehmer schränkt die Zahlen auf behandlungsbedürftige Patienten ein, wodurch eine Unterschätzung sowohl der unteren als auch der oberen Grenze der Spanne anzunehmen ist. Darüber hinaus führt die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgenommene Aufteilung in oral vorbehandelte bzw. unvorbehandelte Patienten zu einer Unsicherheit. Bei den angegebenen Zahlen kann es sich insgesamt sowohl um eine Über- als auch um eine Unterschätzung handeln.

Da für Jugendliche laut pharmazeutischem Unternehmer keine Prävalenzangaben vorliegen und zur Bestimmung der Patientenzahlen die Prävalenzrate der Erwachsenenpopulation verwendet wird, bestehen für diese Patientengruppen ebenfalls Unsicherheiten.

2.3 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 Vemlidy® (Wirkstoff: Tenofoviralfenamid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 25. August 2017):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004169/WC500223213.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Tenofoviralfenamid soll nur durch in der Therapie von Patienten mit chronischer Hepatitis B erfahrene Ärzte erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. September 2017).

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

a) therapienaive erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis B

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tenofoviralfenamid	1x täglich, kontinuierlich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Entecavir	1x täglich, kontinuierlich	kontinuierlich	365	365
Interferon alfa-2a	3x wöchentlich	ein Behandlungszyklus von 4 bis 6 Monaten	52 – 78	52 – 78
Interferon alfa-2b	3x wöchentlich	ein Behandlungszyklus von 4 bis 6 Monaten	52 – 78	52 – 78
Peginterferon alfa-2a	1x wöchentlich	ein Behandlungszyklus	48	48

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
		von 48 Wochen		
Tenofovirdisoproxil	1x täglich, kontinuierlich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von der Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 76,3 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,89 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tenofovir- alafenamid	25 mg/Tag	25 mg	1x 25 mg	365 Tabletten mit 25 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Entecavir	0,5 mg/Tag ² 1,0 mg/Tag ³	0,5 mg bzw. 1,0 mg	1x 0,5 mg bzw. 1x 1,0 mg	365 Tabletten mit 0,5 mg bzw. 1,0 mg
Interferon alfa-2a	3x 2,5 – 5 Mio. IE /m ² KOF /Woche	4,73 – 9,45 Mio. IE	1x 6 Mio. IE bzw. 1x 9 Mio. IE	52 – 78 Fertigspritzen mit 6 bzw. 9 Mio. IE ⁴
Interferon alfa-2b	3x 5 – 10 Mio. IE/Woche	5 – 10 Mio. IE	1x 5 Mio. IE bzw. 1x 10 Mio. IE	4 Mehrfachdosispens mit je 60 Mio. IE + 1 Mehrfachdosispen mit 30 Mio. IE bzw. 13 Mehrfachdosispens mit je 60 Mio. IE ⁵

² Gemäß Fachinformation Baraclude® für Nukleosid-naive erwachsene Patienten.

³ Gemäß Fachinformation Baraclude® für erwachsene Patienten mit dekompensierter Lebererkrankung.

⁴ Die Spanne der Jahrestherapiekosten ergibt sich aus dem kurzen/niedrigdosierten (52 Anwendungen von 6 Mio. IE) und dem längsten/hochdosierten (78 Anwendungen von 9 Mio. IE) Therapieschema. Da für Interferon alfa-2a im angegebenen Dosisbereich nur Spritzen mit 6 und 9 Mio. IE zur Verfügung stehen, wird trotz der theoretischen Tagesdosis von 4,73 – 9,45 Mio. IE nur mit 6 und 9 Mio. IE gerechnet.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Peginterferon alfa-2a	180 µg /Woche	180 µg	1x 180 µg	48 Fertigspritzen mit 180 µg
Tenofovir-disoproxil	245 mg/Tag	245 mg	1x 245 mg	365 Tabletten mit 245 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten nach Wirkstärke und Packungsgröße (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Tenofoviralafenamid	1 564,02 € 25 mg, 90 Tab.	1 476,20 € [1,77 € ⁶ ; 86,05 € ⁷]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Entecavir	1 217,85 € 0,5 mg, 90 Tab.	1 158,81 € [1,77 € ⁶ ; 57,27 € ⁷]
Entecavir	1 259,85 € 1 mg, 90 Tab.	1 198,81 € [1,77 € ⁶ ; 59,27 € ⁷]
Interferon alfa-2a	454,68 € 6 Mio. IE, 6 Fertigspritzen	428,34 € [1,77 € ⁶ ; 24,57 € ⁷]
Interferon alfa-2a	2 143,07 € 6 Mio. IE, 30 Fertigspritzen	2 022,18 € [1,77 € ⁶ ; 119,12 € ⁷]
Interferon alfa-2a	648,22 € 9 Mio. IE, 6 Fertigspritzen	611,17 € [1,77 € ⁶ ; 35,28 € ⁷]
Interferon alfa-2a	3 053,65 € 9 Mio. IE, 30 Fertigspritzen	2 880,76 € [1,77 € ⁶ ; 171,12 € ⁷]
Interferon alfa-2b	866,95 € 30 Mio. IE, 2 Mehrfachdosispens	817,79 € [1,77 € ⁶ ; 47,39 € ⁷]
Interferon alfa-2b	1 619,01 € 60 Mio. IE, 2 Mehrfachdosispens	1 528,05 € [1,77 € ⁶ ; 89,19 € ⁷]
Interferon alfa-2b	6 035,99 € 60 Mio. IE, 8 Mehrfachdosispens	5 692,78 € [1,77 € ⁶ ; 341,44 € ⁷]
Peginterferon alfa-2a	3 362,30 €	3 052,37 €

⁵ Einem Mehrfachdosispens mit 60 Mio. IE sind gemäß Fachinformation IntronA® 12 Dosierungen zu 5 Mio. IE oder 6 Dosierungen zu 10 Mio. IE entnehmbar. Die Spanne der Jahrestherapiekosten ergibt sich aus dem kurzen/niedrigdosierten (52 Anwendungen von 5 Mio. IE) und dem längsten/hochdosierten (78 Anwendungen von 10 Mio. IE) Therapieschema.

⁶ Rabatt nach § 130 SGB V

⁷ Rabatt nach § 130a SGB V

Bezeichnung der Therapie	Kosten nach Wirkstärke und Packungsgröße (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
	180 µg, 12 Fertigspritzen	[1,77 € ⁶ ; 308,16 € ⁷]
Tenofoviridisoproxil	984,49 € 245 mg, 90 Tab.	936,52 € [1,77 € ⁶ ; 46,20 € ⁷]

Stand Lauer-Taxe: 1. September 2017

b) therapieerfahrene erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis B

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tenofoviralfenamid	1x täglich, kontinuierlich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Entecavir	1x täglich, kontinuierlich	kontinuierlich	365	365
Interferon alfa-2a	3x wöchentlich	ein Behandlungszyklus von 4 bis 6 Monaten	52 – 78	52 – 78
Interferon alfa-2b	3x wöchentlich	ein Behandlungszyklus von 4 bis 6 Monaten	52 – 78	52 – 78
Peginterferon alfa-2a	1x wöchentlich	ein Behandlungszyklus von 48 Wochen	48	48
Tenofoviridisoproxil	1x täglich, kontinuierlich	kontinuierlich	365	365
Adefovirdipivoxil	1x täglich, kontinuierlich	kontinuierlich	365	365
Lamivudin	1x täglich, kontinuierlich	kontinuierlich	365	365
Telbivudin	1x täglich, kontinuierlich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von der Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 76,3 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,89 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tenofovir-alafenamid	25 mg/Tag	25 mg	1x 25 mg	365 Tabletten mit 25 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Entecavir	0,5 mg/Tag ⁸ 1,0 mg/Tag ⁹	0,5 mg bzw. 1,0 mg	1x 0,5 mg bzw. 1x 1,0 mg	365 Tabletten mit 0,5 mg bzw. 1,0 mg
Interferon alfa-2a	3x 2,5 – 5 Mio. IE /m ² KOF /Woche	4,73 – 9,45 Mio. IE	1x 6 Mio. IE bzw. 1x 9 Mio. IE	52 – 78 Fertigspritzen mit 6 bzw. 9 Mio. IE ¹⁰
Interferon alfa-2b	3x 5 – 10 Mio. IE/Woche	5 – 10 Mio. IE	1x 5 Mio. IE bzw. 1x 10 Mio. IE	4 Mehrfachdosispens mit je 60 Mio. IE + 1 Mehrfachdosispen mit 30 Mio. IE bzw. 13 Mehrfachdosispens mit je 60 Mio. IE ¹¹
Peginterferon alfa-2a	180 µg/Woche	180 µg	1x 180 µg	48 Fertigspritzen mit 180 µg
Tenofovir-disoproxil	245 mg/Tag	245 mg	1x 245 mg	365 Tabletten mit 245 mg
Adefovirdipivoxil	10 mg/Tag	10 mg	1x 10 mg	365 Tabletten mit 10 mg

⁸ Gemäß Fachinformation Baraclude® für Nukleosid-naive erwachsene Patienten.

⁹ Gemäß Fachinformation Baraclude® für Lamivudin-refraktäre erwachsene Patienten und erwachsene Patienten mit dekompensierter Lebererkrankung.

¹⁰ Die Spanne der Jahrestherapiekosten ergibt sich aus dem kurzen/niedrigdosierten (52 Anwendungen von 6 Mio. IE) und dem längsten/hochdosierten (78 Anwendungen von 9 Mio. IE) Therapieschema. Da für Interferon alfa-2a im angegebenen Dosisbereich nur Spritzen mit 6 und 9 Mio. IE zur Verfügung stehen, wird trotz der theoretischen Tagesdosis von 4,73 – 9,45 Mio. IE nur mit 6 und 9 Mio. IE gerechnet.

¹¹ Einem Mehrfachdosispen mit 60 Mio. IE sind gemäß Fachinformation IntronA® 12 Dosierungen zu 5 Mio. IE oder 6 Dosierungen zu 10 Mio. IE entnehmbar. Die Spanne der Jahrestherapiekosten ergibt sich aus dem kurzen/niedrigdosierten (52 Anwendungen von 5 Mio. IE) und dem längsten/hochdosierten (78 Anwendungen von 10 Mio. IE) Therapieschema.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Lamivudin	100 mg/Tag	100 mg	1x 100 mg	365 Tabletten mit 100 mg
Telbivudin	600 mg/Tag	600 mg	1x 600 mg	365 Tabletten mit 600 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten nach Wirkstärke und Packungsgröße (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Tenofoviralfenamid	1 564,02 € 25 mg, 90 Tab.	1 476,20 € [1,77 € ¹² ; 86,05 € ¹³]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Entecavir	1 217,85 € 0,5 mg, 90 Tab.	1 158,81 € [1,77 € ¹² ; 57,27 € ¹³]
Entecavir	1 259,85 € 1 mg, 90 Tab.	1 198,81 € [1,77 € ¹² ; 59,27 € ¹³]
Interferon alfa-2a	454,68 € 6 Mio. IE, 6 Fertigspritzen	428,34 € [1,77 € ¹² ; 24,57 € ¹³]
Interferon alfa-2a	2 143,07 € 6 Mio. IE, 30 Fertigspritzen	2 022,18 € [1,77 € ¹² ; 119,12 € ¹³]
Interferon alfa-2a	648,22 € 9 Mio. IE, 6 Fertigspritzen	611,17 € [1,77 € ¹² ; 35,28 € ¹³]
Interferon alfa-2a	3 053,65 € 9 Mio. IE, 30 Fertigspritzen	2 880,76 € [1,77 € ¹² ; 171,12 € ¹³]
Interferon alfa-2b	866,95 € 30 Mio. IE, 2 Mehrfachdosispens	817,79 € [1,77 € ¹² ; 47,39 € ¹³]
Interferon alfa-2b	1 619,01 € 60 Mio. IE, 2 Mehrfachdosispens	1 528,05 € [1,77 € ¹² ; 89,19 € ¹³]
Interferon alfa-2b	6 035,99 € 60 Mio. IE, 8 Mehrfachdosispens	5 692,78 € [1,77 € ¹² ; 341,44 € ¹³]
Peginterferon alfa-2a	3 362,30 € 180 µg, 12 Fertigspritzen	3 052,37 € [1,77 € ¹² ; 308,16 € ¹³]
Tenofoviridisoproxil	984,49 € 245 mg, 90 Tab.	936,52 € [1,77 € ¹² ; 46,20 € ¹³]
Adefovirdipivoxil	2 015,48 € 10 mg, 90 Tab.	1 858,61 € [1,77 € ¹² ; 155,10 € ¹³]

¹² Rabatt nach § 130 SGB V

¹³ Rabatt nach § 130a SGB V

Bezeichnung der Therapie	Kosten nach Wirkstärke und Packungsgröße (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Lamivudin	235,39 € 100 mg, 84 Tab.	221,63 € [1,77 € ¹² ; 11,99 € ¹³]
Telbivudin	1 576,25 € 600 mg, 98 Tab.	1 487,73 € [1,77 € ¹² ; 86,75 € ¹³]

Stand Lauer-Taxe: 1. September 2017

c) therapienaive jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit chronischer Hepatitis B

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tenofovir-afenamid	1x täglich, kontinuierlich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Entecavir	1x täglich, kontinuierlich	kontinuierlich	365	365
Tenofovir-disoproxil	1x täglich, kontinuierlich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tenofovir-afenamid	25 mg/Tag	25 mg	1x 25 mg	365 Tabletten mit 25 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Entecavir	0,5 mg/Tag	0,5 mg	1x 0,5 mg	365 Tabletten mit 0,5 mg
Tenofovir-disoproxil	245 mg/Tag	245 mg	1x 245 mg	365 Tabletten mit 245 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten nach Wirkstärke und Packungsgröße (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Tenofoviralfenamid	1 564,02 € 25 mg, 90 Tab.	1 476,20 € [1,77 € ¹⁴ ; 86,05 € ¹⁵]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Entecavir	1 217,85 € 0,5 mg, 90 Tab.	1 158,81 € [1,77 € ¹⁴ ; 57,27 € ¹⁵]
Tenofovirdisoproxil	984,49 € 245 mg, 90 Tab.	936,52 € [1,77 € ¹⁴ ; 46,20 € ¹⁵]

Stand Lauer-Taxe: 1. September 2017

d) therapienerfahrene jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit chronischer Hepatitis B

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tenofoviralfenamid	1x täglich, kontinuierlich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Tenofovirdisoproxil	1x täglich, kontinuierlich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tenofoviralfenamid	25 mg/Tag	25 mg	1x 25 mg	365 Tabletten mit 25 mg

¹⁴ Rabatt nach § 130 SGB V

¹⁵ Rabatt nach § 130a SGB V

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Tenofovir-disoproxil	245 mg/Tag	245 mg	1x 245 mg	365 Tabletten mit 245 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten nach Wirkstärke und Packungsgröße (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Tenofoviralfenamid	1 564,02 € 25 mg, 90 Tab.	1 476,20 € [1,77 € ¹⁶ ; 86,05 € ¹⁷]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Tenofoviridisoproxil	984,49 € 245 mg, 90 Tab.	936,52 € [1,77 € ¹⁶ ; 46,20 € ¹⁷]

Stand Lauer-Steuer: 1. September 2017

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

¹⁶ Rabatt nach § 130 SGB V

¹⁷ Rabatt nach § 130a SGB V

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 26. April 2016, eingegangen am 27. April 2016, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. Juli 2016 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 13. Juli 2016 statt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion durch die Europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) am 10. November 2016 fand eine Überprüfung der durch den G-BA zum Zeitpunkt der Beratung auf der Grundlage des geplanten/beantragten Anwendungsgebietes festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt.

Am 30. März 2017 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Tenofoviralfenamid beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 30. März 2017 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Tenofoviralfenamid beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. Juni 2017 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 3. Juli 2017 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 24. Juli 2017.

Die mündliche Anhörung fand am 7. August 2017 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 11. September 2017 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. September 2017 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. Juli 2016	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	19. April 2017	Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Erteilung der Positive-Opinion

Unterausschuss Arzneimittel	25. April 2017	Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	1. August 2017	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	7. August 2017	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	16. August 2017 29. August 2017 5. September 2017	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellung- nahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. September 2017	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	21. September 2017	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 21. September 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Beschluss



Gemeinsamer
Bundesausschuss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tenofoviralfenamid

Vom 21. September 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. September 2017 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 22. August 2017 (BAnz AT 13.09.2017 B2), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Tenofoviralfenamid wie folgt ergänzt:**

Tenofoviralfenamid

Beschluss vom: 21. September 2017
In Kraft getreten am: 21. September 2017
BAnz AT 26.10.2017 B2

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 9. Januar 2017):

Vemlidy wird bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren, mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) zur Behandlung chronischer Hepatitis B angewendet (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a) therapie-naive erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis B

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

(PEG-)Interferon alfa oder Tenofoviridisoproxil oder Entecavir

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) therapieerfahrene erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis B

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

eine patientenindividuelle antivirale 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 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

c) therapie-naive jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit chronischer Hepatitis B

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Tenofoviridisoproxil oder Entecavir

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

d) therapieerfahrene jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit chronischer Hepatitis B

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Tenofoviridisoproxil

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

- a) therapienaive erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis B
Es liegen keine vollständigen Daten vor.
- b) therapieerfahrene erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis B
Es liegen keine vollständigen Daten vor.
- c) therapienaive jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit chronischer Hepatitis B
Es liegen keine Daten vor.
- d) therapieerfahrene jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit chronischer Hepatitis B
Es liegen keine Daten vor.

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

- a) therapienaive erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis B
ca. 6 500 – 20 500 Patienten
- b) therapieerfahrene erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis B
ca. 5 500 – 16 500 Patienten
- c) therapienaive jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit chronischer Hepatitis B
ca. 200 – 600 Patienten
- d) therapieerfahrene jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit chronischer Hepatitis B
ca. 200 – 500 Patienten

1.3 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 Vemlidy® (Wirkstoff: Tenofoviralfenamid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 25. August 2017):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004169/WC500223213.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Tenofoviralfenamid soll nur durch in der Therapie von Patienten mit chronischer Hepatitis B erfahrene Ärzte erfolgen.

1.4 Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) therapienaive erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis B
 b)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tenofoviralfenamid	5 986,81 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Entecavir	4 699,62 € – 4 861,84 €
Interferon alfa-2a	3 735,54 € – 7 595,03 €
Interferon alfa-2b	3 873,89 € – 10 276,93 €
Peginterferon alfa-2a	12 209,48 €
Tenofoviridisoproxil	3 798,11 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 01.09.2017)

- b) therapieerfahrene erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis B

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tenofoviralfenamid	5 986,81 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Entecavir	4 699,62 € – 4 861,84 €
Interferon alfa-2a	3 735,54 € – 7 595,03 €
Interferon alfa-2b	3 873,89 € – 10 276,93 €
Peginterferon alfa-2a	12 209,48 €
Tenofoviridisoproxil	3 798,11 €
Adefovirdipivoxil	7 537,70 €
Lamivudin	963,04 €
Telbivudin	5 541,04 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 01.09.2017)

- c) therapienaive jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit chronischer Hepatitis B

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tenofoviralfenamid	5 986,81 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Entecavir	4 699,62 €
Tenofoviridisoproxil	3 798,11 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 01.09.2017)

d) therapieerfahrene jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit chronischer Hepatitis B

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tenofoviralfenamid	5 986,81 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Tenofoviridisoproxil	3 798,11 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 01.09.2017)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 21. September 2017 in Kraft.
2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. Oktober 2018 befristet.

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

Berlin, den 21. September 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Tenofoviralfenamid**

Vom 21. September 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. September 2017 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 22. August 2017 (BAnz AT 13.09.2017 B2), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Tenofoviralfenamid wie folgt ergänzt:

Tenofoviralfenamid

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 9. Januar 2017):

Vemlidy wird bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren, mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) zur Behandlung chronischer Hepatitis B angewendet (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a) therapienaive erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis B

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

(PEG-)Interferon alfa oder Tenofoviridisoproxil oder Entecavir

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) therapieerfahrene erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis B

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

eine patientenindividuelle antivirale 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 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

c) therapienaive jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit chronischer Hepatitis B

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Tenofoviridisoproxil oder Entecavir

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

d) therapieerfahrene jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit chronischer Hepatitis B

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Tenofoviridisoproxil

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

a) therapienaive erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis B

Es liegen keine vollständigen Daten vor.

b) therapieerfahrene erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis B

Es liegen keine vollständigen Daten vor.

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur gemäß § 2 Nr. 3 Signaturgesetz (SigG) versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



- c) therapienaive jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit chronischer Hepatitis B
Es liegen keine Daten vor.
- d) therapieerfahrene jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit chronischer Hepatitis B
Es liegen keine Daten vor.
- 2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen
 - a) therapienaive erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis B
ca. 6 500 bis 20 500 Patienten
 - b) therapieerfahrene erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis B
ca. 5 500 bis 16 500 Patienten
 - c) therapienaive jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit chronischer Hepatitis B
ca. 200 bis 600 Patienten
 - d) therapieerfahrene jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit chronischer Hepatitis B
ca. 200 bis 500 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 Vemlidy® (Wirkstoff: Tenofoviralfenamid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 25. August 2017):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004169/WC500223213.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Tenofoviralfenamid soll nur durch in der Therapie von Patienten mit chronischer Hepatitis B erfahrene Ärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) therapienaive erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis B

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tenofoviralfenamid	5 986,81 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Entecavir	4 699,62 € – 4 861,84 €
Interferon alfa-2a	3 735,54 € – 7 595,03 €
Interferon alfa-2b	3 873,89 € – 10 276,93 €
Peginterferon alfa-2a	12 209,48 €
Tenofoviridisoproxil	3 798,11 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. September 2017)

- b) therapieerfahrene erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis B

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tenofoviralfenamid	5 986,81 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Entecavir	4 699,62 € – 4 861,84 €
Interferon alfa-2a	3 735,54 € – 7 595,03 €
Interferon alfa-2b	3 873,89 € – 10 276,93 €
Peginterferon alfa-2a	12 209,48 €
Tenofoviridisoproxil	3 798,11 €
Adefovirdipivoxil	7 537,70 €
Lamivudin	963,04 €
Telbivudin	5 541,04 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. September 2017)



c) therapienaive jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit chronischer Hepatitis B

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tenofoviralfenamid	5 986,81 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Entecavir	4 699,62 €
Tenofoviridisoproxil	3 798,11 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. September 2017)

d) therapieerfahrene jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit chronischer Hepatitis B

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tenofoviralfenamid	5 986,81 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Tenofoviridisoproxil	3 798,11 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. September 2017)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 21. September 2017 in Kraft.
 2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. Oktober 2018 befristet.
- Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 21. September 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

7. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 30. März 2017 ein Dossier zum Wirkstoff Tenofoviralfenamid eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 3. Juli 2017 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

8. Bewertungsentscheidung

8.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

8.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

8.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

8.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patienten-gruppen"

8.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

8.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tenofoviralfenamid



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tenofoviralfenamid

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Tenofoviralfenamid
- **Handelsname:** Vemlidy®
- **Therapeutisches Gebiet:** chronische Hepatitis B (Infektionskrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Gilead Sciences GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.04.2017
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 03.07.2017
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 24.07.2017
- **Beschlussfassung:** Ende September 2017
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2017-04-01-D-280)

- [Modul 1 \(558,3 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1823/2017-04-01_Modul1_Tenofoviralfenamid.pdf)
- [Modul 2 \(852,8 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1824/2017-04-01_Modul2_Tenofoviralfenamid.pdf)
- [Modul 3 \(1,3 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1825/2017-04-01_Modul3A_Tenofoviralfenamid.pdf)
- [Modul 4 \(3,9 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1826/2017-04-01_Modul4A_Tenofoviralfenamid.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(667,8 kB, PDF\)](#)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Tenofoviralfenamid (Vemlidy®)

Vemlidy wird bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren, mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) zur Behandlung chronischer Hepatitis B angewendet (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Tenofoviralfenamid(fumarat), zur Behandlung der chronischen Hepatitis B (CHB)-Infektion bei Erwachsenen, ist für:

1. therapienaive Patienten
(PEG-)Interferon alfa 2 a oder Tenofoviridisoproxil(fumarat) oder Entecavir,
2. therapieerfahrene Patienten
eine patientenindividuelle antivirale 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.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Tenofoviralfenamid(fumarat), zur Behandlung der chronischen Hepatitis B (CHB)-Infektion bei Jugendlichen ab 12 Jahren, ist für:

1. therapienaive Jugendliche
Tenofoviridisoproxil(fumarat) oder Entecavir,
2. therapieerfahrene Jugendliche
Tenofoviridisoproxil(fumarat).

Stand der Information: April 2017

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)).

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 03.07.2017 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(880,1 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1827/2017-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Tenofoviralfenamid_D-280.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1827/2017-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Tenofoviralfenamid_D-280.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 24.07.2017
- Mündliche Anhörung: 07.08.2017
Bitte melden Sie sich bis zum 31.07.2017 [per E-Mail](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)
(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/)
(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155,5 kB, Word\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmen, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **24.07.2017** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>). Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de

<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Tenofoviralfenamid%20-%202017-04-01-D-280>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Tenofoviralfenamid - 2017-04-01-D-280*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 07.08.2017 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 31.07.2017 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Ende September 2017). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 7. August 2017 um 14:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA Wirkstoff Tenofoviralafenamid

Stand: 26.07.2017

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹ Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Gilead Sciences GmbH	24.07.2017
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	24.07.2017
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)	11.07.2017
Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e. V. (dagnä)	24.07.2017
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	24.07.2017

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Gilead Sciences GmbH						
Kandlbinder, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hüging, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Witt, Fr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Dransfeld, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)						
Werner, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Schraishuhn, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e. V. (dagnä)						
Christensen, Hr. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Gilead Sciences GmbH

Datum	24. Juli 2017
Stellungnahme zu	Tenofoviralfenamid (Vemlidy®)
Stellungnahme von	<i>Gilead Sciences GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Nutzenbewertung von TAF</u></p> <p>Das Ziel der häufig lebenslangen Therapie der chronischen Hepatitis B (CHB) ist die dauerhafte Suppression der Hepatitis-B-Viren [1, 2] und konsekutiv die Vermeidung möglicher Langzeitkomplikationen wie Zirrhose oder hepatozelluläres Karzinom (HCC). Hierfür stehen den Patienten primär Nukleos(t)id-Analoga (NA) sowie alternativ, dies allerdings nur für bestimmte Patienten, Interferon alfa (IFN-alfa), resp. pegyliertes Interferon-alfa (PEG-IFN-alfa) zur Verfügung.</p> <p>Tenofoviralfenamid (TAF) ist seit der Zulassung von Tenofovirdisoproxil (TDF; Handelsname Viread®) für die Hepatitis B im Jahr 2008, und damit seit 9 Jahren, das erste neue direkt antivirale Produkt in der Behandlung der CHB. Dabei stellt TAF ebenso wie Tenofovirdisoproxil ein Prodrug der intrazellulär wirksamen Substanz Tenofovir dar.</p> <p>In seiner Nutzenbewertung kritisiert das IQWiG besonders vehement die vermeintliche Unvollständigkeit der vorgelegten Daten sowie die „nachträgliche Kürzung“ von Tabellen, lässt dabei den Kontext jedoch außer Acht: Die Endpunkt-Auswahl in dem zu TAF vorgelegten Dossier orientiert sich wie in den bisherigen Dossiers auch im vorliegenden Fall vor allem an den (bereits umfassend beschriebenen) Sicherheitsprofilen der zu vergleichenden Therapien. Dies ist insbesondere in der hier vorliegenden besonderen Konstellation des Vergleichs von zwei Prodrugs (TAF und TDF) der identischen Wirksubstanz (Tenofovir [TFV], resp. Tenofovir-Diphosphat [TFV-DP]) sinnvoll und nachvollziehbar – zumal hier mit TAF und TDF zwei Substanzen betroffen sind, die bereits in einer anderen Indikation, nämlich Infektionen mit dem</p>	<p>In Modul 4 des Dossiers werden neben den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse lediglich selektiv die vom pharmazeutischen Unternehmer als relevant bewerteten Kategorien von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse „Nierenerkrankungen“ und „Veränderung der Knochendichte/Frakturen“ ausgeführt; eine Aufführung weiterer spezifischer oder häufiger unerwünschter Ereignisse, sowie eine vollständige Aufschlüsselung der unerwünschten Ereignisse nach Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT), die es ermöglichen würde, die Auswahl des pharmazeutischen</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>humanen Immundefizienzvirus (HIV), umfassend direkt-vergleichend untersucht wurden. Die aus der unterschiedlichen Pharmakokinetik der beiden Prodrugs resultierenden Unterschiede sind biologisch plausibel und medizinisch begründbar tatsächlich ausschließlich im renalen, resp. im ossären Nebenwirkungsprofil zu erwarten. Auch die Europäische Zulassungsbehörde beschreibt dies im European Public Assessment Report (EPAR) explizit: <i>“With the exception of renal and bone effects and the plasma lipid profiles the safety profile of TAF was very similar to that of TDF even though plasma levels of TFV are much lower when dosing with TAF.”</i> Zudem wird die bereits seit Dezember 2015 in der Indikation HIV zugelassene Substanz TAF allein in Deutschland bei mittlerweile fast 30.000 HIV-infizierten Patienten eingesetzt, und weder die zu den TAF-haltigen Produkten in der Indikation HIV durchgeführten Nutzenbewertungen noch die Erfahrungen aus der klinischen Versorgung weisen auf extrarenale oder -ossäre Unterschiede zwischen TAF und TDF hin. Formal ist die Auswahl der Unerwünschten Ereignisse (UE) von besonderem Interesse weder in der Verfahrensordnung noch in der Dossievorlage festgelegt; desgleichen ist auch eine vollständige Darstellung der häufigsten UE in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) nicht vorgesehen oder zwingend – die zu begründende Auswahl der Endpunkte obliegt schlussendlich dem pU. Vor diesem Hintergrund ist die im Dossier getroffene Auswahl der UE von besonderem Interesse mit Fokus auf Niere und Knochen nach Auffassung von Gilead sowohl sinnvoll und nachvollziehbar als auch ausreichend. Dies bestätigen im Übrigen auch die mit der Stellungnahme vorgelegten 96-Wochen-Daten der beiden TAF-Studien, in denen sich außerhalb von Niere und Knochen keine klinisch relevanten Unterschiede im Nebenwirkungsprofil zeigen. An dieser Stelle sei zudem daraufhin gewiesen, dass sich in verschiedenen Sicherheitsendpunkten Vorteile für TAF zeigen, was die Kritik der IQWiG, hier seien Daten bewusst zurückgehalten worden, weiter entkräftet.</p>	<p>Unternehmens zu überprüfen, unterbleibt.</p> <p>Oggleich nach 5. Kapitel § 9 Abs. 2 S. 2 und 3 VerFO bereits in Modul 4 eine erschöpfende Darstellung der Grundlagen, auf die sich die Bewertung stützt, erforderlich ist, ließen sich durch eine lückenlose Darlegung der Analyse- und Entscheidungswege in Modul 5 grundsätzlich auch fragmentarische Ergebnispräsentationen in den zu veröffentlichenden Modulen 1 – 4 im Rahmen der Nutzenbewertung überprüfen. Ergebnistabellen der Zusatzauswertungen des Moduls 5, die Rückschlüsse auf weitere aufgetretene unerwünschte Ereignisse in den Patientengruppen zuließen, wurden jedoch bis auf diejenigen Seiten mit den vorgenannten unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse gekürzt. Es muss demnach angenommen werden, dass der pharmazeutische Unternehmer Zugriff auf die Daten der restlichen unerwünschten Ereignisse hatte, diese jedoch im Dossier nicht niederlegte. Insbesondere bleibt durch das beschriebene Vorgehen der Vorgang der Selektion der genannten unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse intransparent, weshalb es inhaltlich nicht nachvollzogen und auf seine Sachgerechtigkeit hin nicht überprüft werden kann. Begründungen zur Selektion auf Basis von Literaturzitate in Modul 4 sind vor dem Hintergrund der vorliegenden, aber nicht vorgelegten Studiendaten nicht ausreichend. Die selektive Darstellung der vom pharmazeutischen Unternehmer ausgewählten unerwünschten Wirkungen von besonderem Interesse</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Auch der in der Nutzenbewertung des IQWiG nochmals aufgegriffene im Verfahren zu Emtricitabin (FTC)/TAF diskutierte statistisch signifikante Unterschied zuungunsten von TAF in der Systemorganklasse (SOC) Erkrankungen des Nervensystems relativiert sich im Kontext deutlich: Dieser zeigte sich damals <u>ausschließlich</u> in der Population der vorbehandelten Patienten nach Umstellung von TDF auf TAF im Vergleich zur Fortführung der TDF-haltigen Therapie; getrieben war der Unterschied in der SOC dabei ausschließlich durch die unter TAF häufigeren, unspezifischen Kopfschmerzen. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass UE nach Umstellung einer antiretroviralen Therapie im Rahmen der ersten Gewöhnungsphase generell meist gehäuft auftreten – der Vergleich einer Umstellung auf eine neue Therapie mit der Fortführung der bestehenden Therapie bedeutet daher einen inhärenten Selektions-Bias zuungunsten der neuen Therapie; dies belegen auch Daten aus weiteren klinischen Studien. Vor allem aber ist zu berücksichtigen, dass sich im direkten Vergleich von TAF und TDF bei nicht-vorbehandelten Patienten weder in der SOC Erkrankungen des Nervensystems noch im Preferred Term (PT) Kopfschmerz ein statistisch signifikanter Unterschied zeigt – dabei wäre die Detektion Substanz-assoziiertes Ereignisse gerade in einem derartigen randomisierten, doppelblinden Studien-Setting mit nicht-vorbehandelten Patienten zu erwarten gewesen. In der Indikation CHB zeigen sich gleichermaßen inkonsistente Ergebnisse, die zudem noch widersprüchlich zu den Ergebnissen in der Indikation HIV sind: Zwar zeigt sich bei oral antiviral nicht-vorbehandelten Patienten ein statistisch signifikanter, jedoch nicht fazitrelevanter Unterschied in der SOC Erkrankungen des Nervensystems, für Kopfschmerzen zeigen sich jedoch weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse signifikante Unterschiede zwischen TAF und TDF. Bei oral antiviral vorbehandelten Patienten zeigen die Kopfschmerz-Raten in den beiden vorgelegten Studien sogar gegenläufige Trends. Die vom IQWiG aufgestellte Hypothese einer TAF-assoziierten Nebenwirkung vor dem Hintergrund der</p>	<p>„Nierenerkrankungen“ und „Veränderung der Knochendichte / Frakturen“ ohne vollständige Darstellung aller unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT, ist von besonderer Bedeutung für die Nutzenbewertung von Tenofovirafenamid, da der pharmazeutische Unternehmer seine Begründung des Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorwiegend auf diese beiden Endpunkte stützt.</p> <p>Ergebnistabellen der Zusatzauswertungen des Moduls 5, die Rückschlüsse auf weitere aufgetretene unerwünschte Ereignisse in den Patientengruppen zuließen, wurden bis auf diejenigen Seiten mit den vorgenannten unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse gekürzt.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>vorliegenden inkonsistenten und teils widersprüchlichen Daten ist schlussendlich nicht haltbar.</p> <p>Des Weiteren kritisiert das IQWiG die von der Festlegung des G-BA abweichende Definition der Teilpopulationen nach Behandlungsstatus, obwohl diese schlussendlich deutlich weniger als 10% der Patienten betreffen und damit gemäß der Allgemeinen Methoden 4.2 [3] vernachlässigbar, weil nicht ergebnisrelevant sind. Ebenfalls nicht nachvollziehbar, weil unverhältnismäßig, ist die Kritik an den vorgelegten Datenschnitten, die vollumfänglich den Vorgaben der Dossievorlage entsprechen.</p> <p>Zusammengefasst sind einzelne Kritikpunkte wie die unzureichende Darstellung der Zusammensetzung der Teilpopulationen und Stratifizierungsthematik zwar klar berechtigt, und die Akzeptanz von Surrogatparametern bleibt strittig – insgesamt ist die Nutzenbewertung des IQWiG, dies insbesondere auch hinsichtlich ihrer Verhältnismäßigkeit, in weiten Teilen jedoch nicht nachvollziehbar.</p>	<p>Weitere Aspekte der Nutzenbewertung des IQWiG (z.B. Bildung der Teilpopulationen, Aktualität der Datenschnitte, Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) sind grundsätzlich für die Einschätzung des Zusatznutzens relevant. Da die festgestellte selektive Zurverfügungstellung und inadäquate Aufbereitung der Daten und die daraus resultierende inhaltliche Unvollständigkeit eine weitergehende Bewertung jedoch verhindert, wird auf diese nicht näher eingegangen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Gesamtpopulation		
<p>S. 4, Zeilen 31-37</p> <p>S. 5, Zeilen 1- 15</p> <p>S. 13, Zeilen 11-15</p> <p>S. 14, Zeilen 3- 5</p>	<p><u>Anmerkung:</u> Das IQWiG kritisiert die seiner Auffassung nach selektive Darstellung der spezifischen UE in Modul 4A sowie die zugehörigen Zusatzdokumente (UE-Zusatzanalysen) in Modul 5: „Der pU beschreibt, dass er für seine Analysen im Dossier solche spezifischen UE betrachtet habe, die im Zusammenhang mit der Intervention (TAF) oder der zweckmäßigen Vergleichstherapie (TDF) „von besonderem Interesse“ seien. In diesem Zusammenhang benennt er „Nierenerkrankungen“ und „Veränderungen der Knochendichte/Frakturen“ als relevante Endpunkte. [...] Den vom pU vorgelegten Zusatzanalysen lässt sich entnehmen, dass Auswertungen zu spezifischen UE zwar für die Teilpopulation erstellt, aber vom pU in Modul 5 nur selektiv zur Verfügung gestellt wurden.“</p> <p><u>Position Gilead Sciences:</u></p> <p>Die Endpunkt-Auswahl in dem zu TAF vorgelegten Dossier orientiert sich ebenso wie in den bisherigen Nutzenbewertungen an der zugrundeliegenden Erkrankung, vor allem aber an den (bereits umfassend beschriebenen) Sicherheitsprofilen der zu vergleichenden Therapien. Dies ist generell, insbesondere aber in der hier vorliegenden besonderen Konstellation des Vergleichs von zwei Prodrugs (TAF und TDF) der identischen Wirksubstanz (TFV, resp. TFV-DP) sinnvoll und</p>	<p>In Modul 4 des Dossiers werden neben den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse lediglich selektiv die vom pharmazeutischen Unternehmer als relevant bewerteten Kategorien von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse „Nierenerkrankungen“ und „Veränderung der Knochendichte/Frakturen“ ausgeführt; eine Aufführung weiterer spezifischer oder häufiger unerwünschter Ereignisse, sowie eine vollständige Aufschlüsselung der unerwünschten Ereignisse nach Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT), die es ermöglichen würde, die Auswahl des pharmazeutischen Unternehmers zu überprüfen, unterbleibt.</p> <p>Obgleich nach 5. Kapitel § 9 Abs. 2 S. 2 und 3 Verfo bereits in Modul 4 eine erschöpfende Darstellung der Grundlagen, auf die sich die Bewertung stützt, erforderlich ist, ließen sich durch eine lückenlose Darlegung der Analyse- und Entscheidungswege in Modul 5 grundsätzlich auch fragmentarische Ergebnispräsentationen in den zu veröffentlichenden Modulen 1 – 4 im Rahmen der Nutzenbewertung überprüfen. Ergebnistabellen der Zusatzauswertungen des Moduls 5, die Rückschlüsse auf weitere aufgetretene unerwünschte Ereignisse in den</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nachvollziehbar – zumal hier mit TAF und TDF zwei Substanzen betroffen sind, die bereits in einer anderen Indikation, nämlich HIV, umfassend untersucht wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wie TDF ist TAF ein Prodrug der intrazellulär wirksamen Substanz TFV, weist jedoch gegenüber TDF deutliche Vorteile auf: TDF wird bereits im Plasma hydrolysiert und so entstehendes freies TFV wird nicht nur in die eigentlichen hepatischen Zielzellen, sondern auch in renale Tubuluszellen aufgenommen. Anders als TDF wird TAF erst in den Hepatozyten in TFV umgewandelt, und da TAF selbst nicht aktiv in die Tubuluszellen transportiert wird, sind renale Nebenwirkungen wie unter TDF unter TAF bei mindestens gleicher Wirksamkeit kaum zu erwarten. Zudem ermöglicht die Formulierung von TAF eine deutlich niedrigere Dosierung und damit insgesamt wesentlich geringeren Substanzexposition. Vor diesem Hintergrund sind biologisch plausible und medizinisch begründbare Unterschiede zwischen den beiden Substanzen tatsächlich ausschließlich im renalen, resp. im ossären Nebenwirkungsprofil zu erwarten. Entsprechend fokussieren die in der Fachinformation von TDF beschriebenen Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen im Wesentlichen auf Nieren und Knochen [4]. • Auch im EPAR werden ausschließlich renale und ossäre Unterschiede zwischen TAF und TDF beschrieben – dabei wird die Vergleichbarkeit des extrarenalen/ extraossären Verträglichkeitsprofils explizit hervorgehoben: 	<p>Patientengruppen zuließen, wurden jedoch bis auf diejenigen Seiten mit den vorgenannten unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse gekürzt. Es muss demnach angenommen werden, dass der pharmazeutische Unternehmer Zugriff auf die Daten der restlichen unerwünschten Ereignisse hatte, diese jedoch im Dossier nicht niederlegte. Insbesondere bleibt durch das beschriebene Vorgehen der Vorgang der Selektion der genannten unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse intransparent, weshalb es inhaltlich nicht nachvollzogen und auf seine Sachgerechtigkeit hin nicht überprüft werden kann.</p> <p>Begründungen zur Selektion auf Basis von Literaturziten in Modul 4 sind vor dem Hintergrund der vorliegenden, aber nicht vorgelegten Studiendaten nicht ausreichend.</p> <p>Die selektive Darstellung der vom pharmazeutischen Unternehmer ausgewählten unerwünschten Wirkungen von besonderem Interesse „Nierenerkrankungen“ und „Veränderung der Knochendichte / Frakturen“ ohne vollständige Darstellung aller unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT, ist von besonderer Bedeutung für die Nutzenbewertung von Tenofoviralafenamid, da der pharmazeutische Unternehmer seine Begründung des Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorwiegend auf diese beiden Endpunkte stützt.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>→ <i>„Tenofovir (TFV) is a nucleotide analogue with limited oral bioavailability. Tenofovir disoproxil (marketed as the fumarate TDF), an oral pro-drug of TFV, has improved bioavailability vs. TFV. While TDF is used broadly in the treatment of HIV-1 and HBV infection, an important identified risk with its use is nephrotoxicity. This may result in increased serum creatinine, increased urinary protein loss (particularly tubular) and occasional cases of proximal renal tubulopathy (PRT) including Fanconi syndrome. These risks necessitate increased renal monitoring of patients during treatment with TDF-containing products vs. other therapies, placing burden on the patient and healthcare provider. Reductions in bone mineral density (BMD) also occur, with larger decreases in BMD observed with TDF than with other treatments. Tenofovir alafenamide (TAF) is another oral pro-drug of TFV. TAF is more stable in plasma than TDF, provides higher intracellular levels of the active phosphorylated metabolite tenofovir diphosphate (TFV DP), and approximately 90% lower circulating levels of TFV relative to TDF. TAF is proposed to provide similar efficacy as TDF but with significantly less proteinuria, less need for renal monitoring and less impact on bone mineralisation.”</i></p> <p>→ <i>“With the exception of renal and bone effects and the plasma lipid profiles the safety profile of TAF was very similar to that of TDF even though plasma levels of TFV are much lower when</i></p>	<p>Begründungen zur Selektion der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse auf Basis von Literaturzitierten in Modul 4 sind vor dem Hintergrund der vorliegenden, aber nicht vorgelegten Studiendaten nicht ausreichend.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>dosing with TAF.”</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Die Substanz TAF ist bereits seit November 2015 in drei verschiedenen Koformulierungen¹⁸ für die Behandlung der HIV-1-Infektion zugelassen und wird seither breit eingesetzt – so werden allein in Deutschland mittlerweile fast 30.000 HIV-infizierte Patienten mit TAF-haltigen Produkten behandelt. Dabei weisen weder die zu den TAF-haltigen Produkten in der Indikation HIV durchgeführten Nutzenbewertungen noch die Erfahrungen aus der klinischen Versorgung auf extrarenale/ -ossäre Unterschiede zwischen TAF und TDF hin. <p>Zudem ist die Vorgehensweise bei der Auswahl der UE von besonderem Interesse weder in der Verfahrensordnung noch in der Dossievorlage festgelegt; desgleichen ist auch eine vollständige Darstellung der häufigsten UE in der Verfahrensordnung des G-BA nicht vorgesehen oder zwingend. Die Selektionskriterien hinsichtlich der vorgelegten Endpunkte einschließlich der Begründung der getroffenen Auswahl obliegen dem pU.</p> <p>Vor diesem Hintergrund ist die im Dossier getroffene Auswahl der UE von besonderem Interesse nach Auffassung von Gilead sowohl sinnvoll und nachvollziehbar als auch ausreichend und vollständig.</p> <p>Dessen ungeachtet werden mit dieser Stellungnahme der guten Ordnung</p>	<p>Zwar reichte der pharmazeutische Unternehmer mit seiner Stellungnahme weitere Datentabellen ein, welche aus seiner Sicht die vollständigen Daten der ursprünglich fehlenden Auswertungen enthalten sollen. Diese</p>

¹⁸ TAF-haltige Fixkombinationen zur Behandlung der HIV-1-Infektion: Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid (Descovy®), Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid (Genvoya®), Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviralfenamid (Odefsey®)

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>halber alle gewünschten Daten zu UE vorgelegt, um die Vorhaltung des IQWiG zu entkräften, Gilead Sciences würde selektiv negative Ergebnisse zurückhalten: Entsprechend der Maßgabe des G-BA [5] sind bei chronischen Erkrankungen primär die Daten zum späteren Auswertungszeitpunkt, hier Woche 96, als bewertungsrelevant anzusehen – da mittlerweile die 96-Wochen-Daten der Studie GS-US-320-110 (GS110) vorliegen (siehe auch unten), werden diese nachgereicht, desgleichen die Meta-Analyse der Daten aus den beiden Studien GS-US-320-108 (GS108) und GS110 zu Woche 96 (Anhang A). In Anhang B werden alle Daten zu den häufigsten UE dargestellt, die vollständige Quelldatei wird miteingereicht.</p> <p>Im Folgenden werden die mit der Stellungnahme eingereichten Daten zu UE (Woche 96) einschließlich der häufigsten UE zusammenfassend beschrieben:</p> <p><u>Oral antiviral nicht-vorbehandelten Patienten</u></p> <p>Hinsichtlich der Sicherheitsendpunkte Gesamtrate UE, Schwerwiegende UE (SUE), UE Grad 3-4 sowie Therapieabbrüche aufgrund UE zeigen sich weder in den Einzelstudien noch in den Meta-Analysen zu Woche 96 statistisch signifikante Unterschiede (siehe Anhang A). Hinsichtlich der häufigsten UE zeigen sich in den Einzelstudien zu Woche 96 keine statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Anhang B); lediglich in der Meta-Analyse der 96-Wochen-Daten besteht ein statistisch signifikanter</p>	<p>Unterlagen konnten jedoch nicht mehr im laufenden Nutzenbewertungsverfahren berücksichtigt werden, weil sie verfristet eingereicht worden sind.</p> <p>Nach § 35a Abs. 1 Satz 3 bis 5 SGB V i.V.m. § 5 Abs. 1 Satz 1 AM-NutzenV ist der Zusatznutzen vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV nachzuweisen. Der pharmazeutische Unternehmer hat die von ihm vorzulegenden Nachweise spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens dem Gemeinsamen Bundesausschuss vorzulegen (§ 35a Abs. 1 Satz 3 SGB V). Der Gemeinsame Bundesausschuss hat nur fristgerecht eingereichte Unterlagen zu berücksichtigen (§ 4 Abs. 4 Satz 1 AM-NutzenV), er hat keine Amtsermittlungspflicht (vgl. § 5 Abs. 1 Satz 2 AM-NutzenV). Daraus ergibt sich, dass der G-BA nur fristgerecht eingereichte Unterlagen zu berücksichtigen hat.</p> <p>Die im Dossier vorgelegten lückenhaften Zusatzauswertungen sowie die mit der Stellungnahme eingereichten Tabellen datieren vom 13. Februar/ 2. März 2017 (GS0108-Zusatzauswertungen) bzw. vom 15. Dezember 2016/ 10. Februar 2017 (GS0110-Zusatzauswertungen). Es ist somit nicht ersichtlich, inwieweit diese vollständigen Auswertungen tatsächlich nicht schon zum für die Dossiereinreichung maßgeblichen Zeitpunkt (1. April 2017) vorgelegt werden konnten. Dies</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Unterschied zuungunsten von TAF für die SOC Erkrankungen des Nervensystems (RR [95%-KI]: 1,44 [1,09; 1,90]). Bei den SUE und UE Grad 3 oder 4 hingegen ist die SOC Erkrankungen des Nervensystems nicht mit einer Häufigkeit von >1% vertreten, was zeigt, dass die Unterschiede zuungunsten von TAF durch geringgradige UE getrieben sind. Daher wird dieser Endpunkt der Kategorie nicht schwere bzw. nicht schwerwiegende Nebenwirkungen zugeordnet, für den aufgrund des geringfügigen Effekts gemäß der IQWiG-Methodik [3] kein Schaden abzuleiten wäre. Hinzu kommt, dass kein Patient die Therapie aufgrund von Ereignissen aus der SOC Erkrankungen des Nervensystems abgebrochen hat, was ebenfalls für die geringe Patientenrelevanz der Ereignisse spricht. Hinsichtlich der häufigen UE (Gesamt, SUE, UE Grad 3-4 und Therapieabbrüche aufgrund UE) besteht somit kein geringerer Nutzen von TAF gegenüber TDF.</p> <p><u>Oral antiviral vorbehandelte Patienten</u></p> <p>Für oral antiviral vorbehandelte Patienten zeigt sich hinsichtlich der Sicherheitsendpunkte Gesamtrate UE, SUE, UE Grad 3-4 sowie Therapieabbrüche aufgrund UE weder in den Einzelstudien noch in den Meta-Analysen zu Woche 96 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Hinsichtlich der häufigen UE zeigen sich in der Studie GS108 signifikante Unterschiede zugunsten von TAF für die PTs Zahnschmerzen, Harnwegsinfektionen, Gicht, Muskelschwäche und Harnsteine sowie für die SOC Vaskuläre Erkrankungen und den PT Hypertension. In der Studie GS110 zeigen sich signifikante Unterschiede</p>	<p>rechtfertigt die Schlussfolgerung, dass die Daten auch schon zu einem früheren Zeitpunkt hätten vorgelegt werden können. Mithin können die mit der Stellungnahme nachgereichten Daten als verfristet eingereicht angesehen werden.</p> <p>Zwar ist es nach 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfo grundsätzlich nicht ausgeschlossen, dass ein pharmazeutischer Unternehmer in Reaktion auf die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 2 SGB V ergänzende Unterlagen bzw. Daten im Stellungnahmeverfahren einreichen kann, die der G-BA im Rahmen der Beschlussfassung nach § 35a Abs. 3 SGB V auch berücksichtigt. Nach dem Sinn und Zweck der Verfahrensqualität der Nutzenbewertung sichernden Fristenregelungen in § 35a Abs. 1 Satz 3 SGB V i.V.m. § 4 Abs. 4 Satz 1 AM-NutzenV kann dies jedoch insbesondere nicht für solche Unterlagen und Daten gelten, die der pharmazeutische Unternehmer zunächst zur Vorbereitung eines Dossiers in Befolgung der ihm obliegenden Darlegungs- und Beweispflichten zum Nachweis eines Zusatznutzens erstellt, sie aber anschließend nicht zum maßgeblichen Zeitpunkt der Dossiereinreichung vorlegt. Denn ein solches Vorgehen steht mangels inhaltlicher Nachvollziehbarkeit der mit dem Dossier eingereichten Daten nicht nur der Erstellung einer gesetzeskonformen Nutzenbewertung entgegen, sondern nimmt auch den nach § 35a Abs. 3 Satz 2 SGB V stellungnahmeberechtigten</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zugunsten von TAF für die PTs Anämie und Kopfschmerzen sowie für die SOC Untersuchungen. Auch in der Meta-Analyse der 96-Wochen-Daten zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von TAF für die PTs Anämie, Zahnschmerzen, Harnwegsinfektionen und Harnsteine. Hinsichtlich der häufigen SUE, häufigen UE Grad 3 und 4 sowie häufige Therapieabbrüche aufgrund UE zeigen sich weder in den Einzelstudien noch in den Meta-Analysen zu Woche 96 statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Es liegen teilweise auf Basis der Ergebnisse einer einzelnen Studie bei inkonsistenten Ergebnissen zwischen den Studien, aber auch auf Basis von Meta-Analysen statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von TAF vor, die theoretisch und formal als Hinweise auf ein verbessertes Sicherheitsprofil von TAF im Vergleich zu TDF zu werten wären. Aufgrund fehlender Robustheit und/oder Patienten- bzw. Fazitrelevanz wird hieraus jedoch kein separater Zusatznutzen abgeleitet, der im Dossier gezeigte Zusatznutzen, der auf dem verbesserten Sicherheitsprofil von TAF beruht, wird durch diese Ergebnisse jedoch untermauert.</p>	<p>Personen und Organisationen die Möglichkeit, ihr Stellungnahmerecht in einer für die Nutzenbewertung zweckverwirklichenden Weise auszuüben.</p>
<p>S. 5, Zeilen 28-37S. 14, Zeilen 34-39</p>	<p><u>Anmerkung:</u> Das IQWiG beschreibt, dass Ergebnisse zur Gesamtpopulation der Studien GS108 und GS110 Unterschiede zuungunsten von TAF in der SOC Erkrankungen des Nervensystems zeigen, und weist darauf hin, dass Ergebnisse aus der frühen Nutzenbewertung einer TAF enthaltenden Wirkstoffkombination zur Therapie von Patientinnen und Patienten mit HIV</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.15, Zeilen 1-5	<p>für diesen Endpunkt ebenfalls einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten der Wirkstoffkombination mit TAF im Vergleich zu einer Wirkstoffkombination mit TDF gezeigt hätten. Auf Basis dessen stellt das IQWiG die Hypothese auf, dass auch im vorliegenden Anwendungsgebiet ein solcher Nachteil von TAF besteht, und moniert, dass entsprechende Auswertungen nicht vorgelegt wurden.</p> <p><u>Position Gilead Sciences</u></p> <p>Zur korrekten Einordnung des Sachverhalts wird zunächst der Kontext des vom IQWiG beschriebenen statistisch signifikanten Unterschiedes zuungunsten einer TAF-haltigen im Vergleich zu einer TDF-haltigen Wirkstoffkombination in einer Nutzenbewertung in der Indikation HIV beschrieben:</p> <p>Im Verfahren zu TAF in Kombination mit FTC zeigte sich zwar ein Unterschied zuungunsten von TAF im Vergleich zu TDF (jeweils in Kombination mit FTC und Elvitegravir [EVG]/ Cobicistat [co]) in der SOC Erkrankungen des Nervensystems, dies allerdings ausschließlich in der Population der vorbehandelten Patienten nach Umstellung von TDF auf TAF im Vergleich zur Fortführung der TDF-haltigen Therapie. Begründet war der Unterschied in der SOC dabei ausschließlich durch die unter TAF häufigeren, unspezifischen Kopfschmerzen, die zu Woche 48 in beiden Studien jeweils bei rund 8% der TAF-Patienten und gut 4% der TDF-Patienten auftraten (siehe Stellungnahmeverfahren zu FTC/TAF: 2016-05-15-D-228).</p>	<p>Ergebnistabellen der Zusatzauswertungen des Moduls 5, die Rückschlüsse auf weitere aufgetretene unerwünschte Ereignisse in den Patientengruppen zuließen, wurden bis auf diejenigen Seiten mit den vorgenannten unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse gekürzt. Eine Beurteilung der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ bzw. des Auftretens von Kopfschmerzen in den vorgelegten Studien war somit nicht möglich.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Allerdings treten UE nach Umstellung einer antiretroviralen Therapie im Rahmen der ersten Gewöhnungsphase generell meist gehäuft auf – der Vergleich einer Umstellung auf eine neue Therapie mit der Fortführung der bestehenden Therapie bedeutet daher einen inhärenten Selektions-Bias zuungunsten der neuen Therapie. Dies konstatiert die EMA im EPAR zu der Substanzkombination FTC/Rilpivirin (RPV)/TDF wie folgt [6]:</p> <p><i>“It is recognised that there is an inherent bias in the design of any switch study (against the switch group) in virologically suppressed patients, because such studies select for enrolment those subjects who have been tolerating their baseline regimen”.</i></p> <p>Dass die häufigeren Kopfschmerzen unter FTC/TAF primär der generellen Umgewöhnung nach Umstellung und weniger der zu bewertenden Substanz geschuldet sind, belegen mit der Stellungnahme zu FTC/TAF vorgelegte Daten aus weiteren klinischen Studien zum Vergleich der Umstellung virologisch supprimierter Patienten mit der unveränderten Fortführung der bestehenden Therapie. Dies bestätigt die Tatsache, dass gerade Kopfschmerzen primär der Umgewöhnung nach einer Umstellung und nicht zwingend der Substanz, auf die umgestellt wird, geschuldet sind.</p> <p>Vor allem aber zeigte sich im direkten, randomisierten, doppelblinden Vergleich von TAF und TDF bei den nicht-vorbehandelten HIV-infizierten Patienten weder ein statistisch signifikanter Unterschied in der SOC Erkrankungen des Nervensystems noch im PT Kopfschmerz – dabei wäre die Detektion Substanz-assoziierter Ereignisse gerade in einem derartigen</p>	<p>Eine Beurteilung der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ bzw. des Auftretens von Kopfschmerzen war anhand der vorgelegten Daten nicht möglich</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>randomisierten, doppelblinden Studien-Setting mit nicht-vorbehandelten Patienten zu erwarten gewesen.</p> <p>Entsprechend konstatiert der G-BA in den Tragenden Gründen zu FTC/TAF wie folgt: „Die klinische Relevanz dieses statistisch signifikanten Ergebnisses bei dieser Patientengruppe sei dahingestellt“ [7].</p> <p>Ebenso wie in der Indikation HIV zeigen sich auch in der Indikation CHB inkonsistente Ergebnisse, die zudem noch widersprüchlich zu den Ergebnissen in der Indikation HIV sind:</p> <p>Zwar zeigt sich bei oral antiviral nicht-vorbehandelten Patienten ein statistisch signifikanter, jedoch nicht fazitrelevanter Unterschied in der SOC Erkrankungen des Nervensystems (RR [95%-KI]: 1,44 [1,09; 1,90]), für Kopfschmerzen als häufigstes Ereignis innerhalb dieser SOC hingegen zeigen sich weder in der Studie GS108 (20% vs. 11,8%) noch in der Studie GS110 (10,1% vs. 8,1%) signifikante Unterschiede zwischen TAF und TDF, und auch die Meta-Analyse für diesen Endpunkt zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied (Meta-Analyse: RR [95%-KI]: 1,44 [0,98; 2,12]). Bei oral antiviral vorbehandelten Patienten zeigt sich in der Meta-Analyse weder für die SOC Erkrankungen des Nervensystems (RR [95%-KI]: 0,87 [0,33; 2,29]) noch für den PT Kopfschmerzen (RR [95%-KI]: 0,67 [0,19; 2,34]) ein statistisch signifikanter Unterschied – ganz im Gegenteil weisen die Kopfschmerz-Raten in Studie GS110 (5,8% vs. 14,5%) und GS108 (10,0% vs. 6,7%) sogar gegenläufige Trends auf.</p> <p>De facto ist die Hypothese eines Nachteils von TAF vor dem Hintergrund</p>	<p>Eine Beurteilung der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ bzw. des Auftretens von Kopfschmerzen war anhand der vorgelegten Daten nicht möglich</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	der vorliegenden inkonsistenten und teils widersprüchlichen Daten nicht haltbar; weder die Betrachtung der SOC Erkrankungen des Nervensystems noch des PT Kopfschmerzen sind damit schlussendlich relevant für die Nutzenbewertung von TAF.	
S. 12, Zeilen 26-32	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Das IQWiG kritisiert die vorgelegten Datenschnitte wie folgt: „Für das aktuelle Dossier legt der pU für die Studie GS 108 Daten nach 96 Behandlungswochen vor, der Datenschnitt für diese Analyse erfolgte am 17.10.2016. Für die Studie GS 110 legt der pU Daten nach 72 Behandlungswochen vor, der Datenschnitt für diese Analyse erfolgte am 03.06.2016. Der Datenschnitt nach 96 Wochen hätte für Studie GS 110 demnach im November 2016 (also kurz nach dem für die Studie GS 108) durchgeführt werden können. Der pU äußert sich nicht dazu, weshalb für die Studie GS 110 Auswertungen nach 96 Behandlungswochen nicht im Dossier vorliegen.“</p> <p><u>Position Gilead Sciences:</u></p> <p>Zunächst ist folgende Vorgabe zu dem Stand von Studiendaten laut Dossievorlage zu beachten: „Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen“. Hiermit wird dem erheblichen Zeitbedarf für die adäquate Aufbereitung der Daten (u. a. Erstellung der Zusatzanalysen, Berechnung der Effektschätzer, Darstellung der Daten im Dossier) Rechnung getragen – dies vor allem auch in Anbetracht des</p>	<p>Weitere Aspekte der Nutzenbewertung des IQWiG (z.B. Bildung der Teilpopulationen, Aktualität der Datenschnitte, Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) sind grundsätzlich für die Einschätzung des Zusatznutzens relevant. Da die festgestellte selektive Zurverfügungstellung und inadäquate Aufbereitung der Daten und die daraus resultierende inhaltliche Unvollständigkeit eine weitergehende Bewertung jedoch verhindert, wird auf diese nicht näher eingegangen.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zusätzlich einzuplanenden Zeitbedarfs für die wichtige formale Vorprüfung. Damit hätten strenggenommen auch die 96-Wochen-Daten der Studie GS108 nicht mit dem Dossier eingereicht werden müssen; dessen ungeachtet war es Gilead wichtig, mit dem Dossier die aktuellstmöglichen Daten vorzulegen. Vor diesem Hintergrund ist die Kritik des IQWiG an den vorgelegten Datenschnitten nicht nachvollziehbar.</p> <p>Zum Zeitpunkt der Dossiererstellung lagen für die Studie GS110 zu Woche 96 noch keine Ergebnisse und insbesondere keine separaten Ergebnisse für die relevanten Teilpopulationen (nach Behandlungsstatus) vor. Auch wenn die Woche-96-Datenschnitte und die Studienberichte der Studien GS108 und GS110 schlussendlich in einem ähnlichen Zeitraum datiert sind, lagen der CSR mitsamt statistischem Output („Last Subject Observations“: Studie GS108 = 14. Oktober 2016, Studie GS110 = 14. November 2016) sowie die Zusatzanalysen zu Studie GS108 rund 4 Wochen und damit deutlich früher vor als die Zusatzanalysen zu Studie GS110 und konnten deshalb noch in das Dossier integriert werden.</p> <p>Daher nutzt Gilead Sciences nun die in der Verfahrensordnung ausgewiesene Möglichkeit, mit der schriftlichen Stellungnahme Daten nachzureichen: Entsprechend enthält das vorliegende Dokument die Ergebnisse der mittlerweile vorliegenden 96-Wochen-Daten der Studie GS110, des Weiteren die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien GS108 und GS110 zu diesem Auswertungszeitpunkt (Woche 96); die detaillierte Aufbereitung der Daten ist in Anhang A zu finden.</p>	<p>Zwar reichte der pharmazeutische Unternehmer mit seiner Stellungnahme weitere Datentabellen ein, welche aus seiner Sicht die vollständigen Daten der ursprünglich fehlenden Auswertungen enthalten sollen. Diese Unterlagen konnten jedoch nicht mehr im laufenden Nutzenbewertungsverfahren berücksichtigt werden, weil sie verfristet eingereicht worden sind:</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Im Folgenden werden die Ergebnisse der Meta-Analyse zusammengefasst:</p> <p><u>Oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten</u></p> <p>Bei oral antiviral nicht-vorbehandelten Patienten ist das Ergebnis der Meta-Analysen zu den Endpunkten Mortalität (Gesamtrate Todesfälle), Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <29 IU/mL) sowie zu den bereits beschriebenen Sicherheitsendpunkten Gesamtrate UE, SUE, UE Grad 3-4 sowie Therapieabbrüchen aufgrund UE jeweils nicht statistisch signifikant (siehe Anhang A). Für diese Endpunkte ist somit ein Zusatznutzen bzw. ein größerer oder geringerer Schaden nicht belegt.</p> <p>Der Endpunkt Biochemisches Ansprechen wird anhand AASLD-Kriterien und Kriterien des Zentrallabors bewertet. Anhand der primär als relevant betrachteten AASLD-Kriterien zeigen sich unterschiedlich starke Effekte für Männer und Frauen (Interaktionstest: $p=0,0252$). In der separaten Betrachtung zeigt sich für Frauen ein statistisch signifikanter Vorteil für TAF gegenüber TDF (OR [95%-KI]: 2,66 [1,64; 4,31], $p<0,0001$); bei den Männern zeigt sich ein tendenzieller Vorteil für TAF gegenüber TDF (OR [95%-KI]: 1,36 [0,97; 1,90], $p=0,0772$). Für den Endpunkt Anhand der Kriterien des Zentrallabors zeigt das Ergebnis der Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Vorteil von TAF gegenüber TDF (OR [95%-KI]: 1,56 [1,14; 2,14], $p=0,0055$).</p> <p>Insgesamt ergibt sich bei Bewertung anhand beider Kriterien für das</p>	<p>Nach § 35a Abs. 1 Satz 3 bis 5 SGB V i.V.m. § 5 Abs. 1 Satz 1 AM-NutzenV ist der Zusatznutzen vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV nachzuweisen. Der pharmazeutische Unternehmer hat die von ihm vorzulegenden Nachweise spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens dem Gemeinsamen Bundesausschuss vorzulegen (§ 35a Abs. 1 Satz 3 SGB V). Der Gemeinsame Bundesausschuss hat nur fristgerecht eingereichte Unterlagen zu berücksichtigen (§ 4 Abs. 4 Satz 1 AM-NutzenV), er hat keine Amtsermittlungspflicht (vgl. § 5 Abs. 1 Satz 2 AM-NutzenV). Daraus ergibt sich, dass der G-BA nur fristgerecht eingereichte Unterlagen zu berücksichtigen hat.</p> <p>Die im Dossier vorgelegten lückenhaften Zusatzauswertungen sowie die mit der Stellungnahme eingereichten Tabellen datieren vom 13. Februar/ 2. März 2017 (GS0108-Zusatzauswertungen) bzw. vom 15. Dezember 2016/ 10. Februar 2017 (GS0110-Zusatzauswertungen). Es ist somit nicht ersichtlich, inwieweit diese vollständigen Auswertungen tatsächlich nicht schon zum für die Dossiereinreichung maßgeblichen Zeitpunkt (1. April 2017) vorgelegt werden konnten. Dies rechtfertigt die Schlussfolgerung, dass die Daten auch schon zu einem früheren Zeitpunkt hätten vorgelegt werden können. Mithin können die mit der Stellungnahme nachgereichten Daten als verfristet eingereicht angesehen</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Biochemische Ansprechen für oral antiviral nicht-vorbehandelte Frauen ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen, für oral antiviral nicht-vorbehandelten Männer ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.</p> <p>Für den Endpunkt Serologisches Ansprechen, gemessen anhand der HBeAg-Serokonversion ergibt sich basierend auf dem statistisch signifikanten Ergebnis aus einer Studie (in der Studie GS108 wurde dieser Endpunkt nicht erhoben) ein Zusatznutzen für TAF gegenüber TDF (OR [95%-KI]: 1,69 [1,06; 2,70], p=0,03), der als gering einzustufen ist. Dieser Zusatznutzen ging aus den Daten zu Woche 64, die im Dossier dargestellt wurden, noch nicht hervor.</p> <p>Für den Endpunkt Nierenerkrankungen zeigt die Meta-Analyse in der Operationalisierung über die SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen TAF und TDF. Nierenversagen und –Funktionsstörungen (HLT) traten in beiden Studien nicht auf. Die Bewertung der Nierenfunktion anhand der eGFR_{CG} zeigt jedoch einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil für TAF gegenüber TDF für die Gesamtpopulation der oral antiviral nicht-vorbehandelten Patienten (MD [95%-KI]: 3,94 [2,15; 5,73], p<0,0001). Für die Bewertung der Nierenfunktion anhand der eGFR_{CKD-EPI Cr} ergeben sich unterschiedliche Effekte für Männer und Frauen (Hinweis auf Effektmodifikation, p=0,0780). Für Männer zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für TAF gegenüber TDF (MD [95%-KI]: 2,14 [0,67; 3,62]); der Unterschied bei Frauen ist nicht statistisch signifikant. Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt</p>	<p>werden.</p> <p>Zwar ist es nach 5. Kapitel § 19 Abs. 2 VerfO grundsätzlich nicht ausgeschlossen, dass ein pharmazeutischer Unternehmer in Reaktion auf die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 2 SGB V ergänzende Unterlagen bzw. Daten im Stellungnahmeverfahren einreichen kann, die der G-BA im Rahmen der Beschlussfassung nach § 35a Abs. 3 SGB V auch berücksichtigt. Nach dem Sinn und Zweck der Verfahrensqualität der Nutzenbewertung sichernden Fristenregelungen in § 35a Abs. 1 Satz 3 SGB V i.V.m. § 4 Abs. 4 Satz 1 AM-NutzenV kann dies jedoch insbesondere nicht für solche Unterlagen und Daten gelten, die der pharmazeutische Unternehmer zunächst zur Vorbereitung eines Dossiers in Befolgung der ihm obliegenden Darlegungs- und Beweispflichten zum Nachweis eines Zusatznutzens erstellt, sie aber anschließend nicht zum maßgeblichen Zeitpunkt der Dossiereinreichung vorlegt. Denn ein solches Vorgehen steht mangels inhaltlicher Nachvollziehbarkeit der mit dem Dossier eingereichten Daten nicht nur der Erstellung einer gesetzeskonformen Nutzenbewertung entgegen, sondern nimmt auch den nach § 35a Abs. 3 Satz 2 SGB V stellungnahmeberechtigten Personen und Organisationen die Möglichkeit, ihr Stellungnahmerecht in einer für die Nutzenbewertung zweckverwirklichenden Weise auszuüben.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nierenerkrankungen ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen für TAF gegenüber TDF.</p> <p>Für den Endpunkt Veränderungen der Knochendichte/Frakturen ergeben die Meta-Analysen für die Operationalisierungen anhand der UE Knochenfrakturen (HLGT&SMQ), Osteoporose (PT) und Osteopenie (PT) bei insgesamt niedrigen Ereignisraten jeweils keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen TAF und TDF. Für die Beurteilung anhand der Veränderung der Knochendichte der Hüfte zeigt sich in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für TAF gegenüber TDF (MD [95%-KI]: 2,35 [1,54; 3,16], p<0,0001; SMD [95%-KI]: 0,86 [0,51; 1,21]). Für die Beurteilung anhand der Veränderung der Knochendichte der Wirbelsäule zeigt sich in der Meta-Analyse ebenfalls ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für TAF gegenüber TDF (MD [95%-KI]: 1,90 [1,35; 2,45], p<0,0001; SMD [95%-KI]: 0,50 [0,34; 0,66]). Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt Veränderungen der Knochendichte/ Frakturen ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für TAF gegenüber TDF.</p> <p>Wie bereits beschrieben, ergaben die Meta-Analysen für keinen der häufigsten UE (kategorisiert nach MedDRA SOC oder PT) einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen TAF und TDF, dies mit einer Ausnahme: Für die SOC Erkrankungen des Nervensystems zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von TAF (RR [95%-KI]: 1,44 [1,09; 1,90]), der Unterschied im PT Kopfschmerzen ist nicht statistisch signifikant ((RR [95%-KI]: 1,44 [0,98; 2,12]). Aufgrund des</p>	<p>Die genannten Daten können nicht mehr im laufenden Nutzenbewertungsverfahren berücksichtigt werden, weil sie verfristet eingereicht worden sind.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>geringfügigen Effekts bei einer Einstufung der SOC Erkrankungen des Nervensystems als nicht schwere bzw. nicht schwerwiegende Nebenwirkungen wird auf der Basis des Ergebnisses jedoch kein Schaden abgeleitet; dies im Übrigen entsprechend der IQWiG-Methodik, nach der für dieses Ergebnis ebenfalls kein Schaden abzuleiten ist. Insgesamt ist für häufige UE (UE, SUE, UE Grad 3 oder 4) ein größerer oder geringerer Schaden nicht belegt (siehe Anhang B).</p> <p>In der Gesamtschau aller betrachteten Endpunkte (Wirksamkeit und Verträglichkeit) bleibt die ursprüngliche Bewertung des Zusatznutzens von TAF gegenüber TDF bei oral antiviral nicht-vorbehandelten Patienten mit CHB bestehen: Die Behandlung dieser Patienten mit TAF ist mit einem beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber einer Behandlung mit TDF verbunden. Diese Nutzensaussage basiert auf Ergebnissen einer Meta-Analyse zweier Studien mit hoher Beweissicherheit; die Aussagesicherheit ist somit als Beleg einzustufen.</p> <p><u>Oral antiviral vorbehandelte Patienten</u></p> <p>Ungeachtet der Tatsache, dass das IQWiG in den Kontrollarmen der Studien GS108 und GS110 für die Fragestellung 2 (therapieerfahrene Erwachsene) die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) nicht umgesetzt sieht, legt Gilead analog zu den nicht-vorbehandelten Patienten der Vollständigkeit halber die Ergebnisse der Studien GS108 und GS110 zu 96 Wochen und deren Meta-Analyse vor und leitet auf der Basis erneut den Zusatznutzen ab.</p>	<p>Die genannten Daten können nicht mehr im laufenden Nutzenbewertungsverfahren berücksichtigt werden, weil sie verfristet eingereicht worden sind.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bei oral antiviral vorbehandelten Patienten war das Ergebnis der Meta-Analysen zu den Endpunkten Mortalität (Gesamtrate Todesfälle), Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <29 IU/mL), Serologisches Ansprechen sowie zu den Sicherheitsendpunkten Gesamtrate UE, SUE, UE Grad 3 oder 4 sowie Therapieabbrüche aufgrund UE jeweils nicht statistisch signifikant. Für diese Endpunkte ist somit ein Zusatznutzen bzw. ein größerer oder geringerer Schaden nicht belegt.</p> <p>Für den Endpunkt Biochemisches Ansprechen, bewertet anhand der Kriterien des AASLD, zeigte das Ergebnis der Meta-Analyse keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen. Für den Endpunkt Biochemisches Ansprechen, bewertet anhand der Kriterien des Zentrallabors, zeigten sich unterschiedlich starke Effekte für Studie GS108 und GS110 (Heterogenitätstest: $p=0,0273$, $I^2=79\%$). In der separaten Betrachtung zeigte sich für Studie GS108 ein statistisch signifikanter Vorteil von TAF gegenüber TDF (OR [95%-KI]: 3,88 [1,39; 10,83]); in Studie GS110 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (OR [95%-KI]: 10,98 [0,50; 1,91]).</p> <p>Zusammenfassend ergibt sich auf Basis der Studie GS108 für die Gesamtpopulation der oral antiviral vorbehandelten Patienten bezüglich des Endpunkts Biochemisches Ansprechen ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für TAF gegenüber TDF.</p> <p>Für den Endpunkt Nierenerkrankungen zeigte die Meta-Analyse in der</p>	<p>Die genannten Daten können nicht mehr im laufenden Nutzenbewertungsverfahren berücksichtigt werden, weil sie verfristet eingereicht worden sind.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Operationalisierung über die SOC Erkrankungen der Nieren- und Harnwege bei unterschiedlichen Effekten für die betrachteten Altersklassen (Interaktionstest: $p=0,0266$) einen statistisch signifikanten Vorteil für TAF gegenüber TDF bei den älteren Patienten (OR [95%-KI]: [0,06; 0,99], $p=0,0478$); bei den jüngeren Patienten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Für die Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der primär relevanten $eGFR_{CG}$ zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von TAF gegenüber TDF (MD [95%-KI]: 4,78 [1,41; 8,14], $p=0,0054$). Insgesamt ergibt sich ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen.</p> <p>Für den Endpunkt Veränderungen der Knochendichte/Frakturen zeigen sich in den Meta-Analysen sowohl bei Veränderungen der Knochendichte in der Hüfte (MD [95%-KI]: 1,97 [1,32; 2,62], $p<0,0001$; SMD [95%-KI]: 0,82 [0,54; 1,09]) als auch bei Veränderungen der Knochendichte in der Wirbelsäule (MD [95%-KI]: 1,63 [0,70; 2,55], $p=0,0006$; SMD [95%-KI]: 0,48 [0,22; 0,75]) statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile für TAF gegenüber TDF. Für die Veränderungen der Knochendichte in der Wirbelsäule ergab sich ein Hinweis auf Effektmodifikation durch die HBV-DNA zu Baseline. Patienten mit einer HBV-DNA $<10^8$ IU/mL zeigen einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil für TAF (MD [95%-KI]: 2,30 [1,04; 3,55], $p=0,0003$; SMD [95%-KI]: 0,66 [0,31; 1,02]), während in der Gruppe mit einer HBV-DNA $\geq 10^8$ IU/mL kein statistisch signifikanter Unterschied vorliegt. Für die im Rahmen der Erfassung unerwünschter Ereignisse</p>	<p>Die genannten Daten können nicht mehr im laufenden Nutzenbewertungsverfahren berücksichtigt werden, weil sie verfristet eingereicht worden sind.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>beobachteten Knochenereignisse (Knochenfrakturen, Osteoporose, Osteopenie) zeigt sich, bei allgemein niedrigen Ereignisraten, jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt Veränderungen der Knochendichte/Frakturen ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.</p> <p>In der Gesamtschau aller betrachteten Endpunkte (Wirksamkeit und Verträglichkeit) bleibt die ursprüngliche Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von TAF gegenüber TDF bei oral antiviral vorbehandelten Patienten mit CHB bestehen: Die Behandlung dieser Patienten mit TAF ist mit einem Zusatznutzen gegenüber einer Behandlung mit TDF verbunden. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist als gering einzuordnen, die Aussagesicherheit der endpunktspezifischen Nutzaussagen ist als Hinweis bzw. als Beleg zu werten.</p> <p>Insgesamt und ungeachtet der Bedenken des IQWiG hinsichtlich der Umsetzung der zVT leitet Gilead Science für die Fragestellung 2 einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen ab.</p>	<p>Die genannten Daten können nicht mehr im laufenden Nutzenbewertungsverfahren berücksichtigt werden, weil sie verfristet eingereicht worden sind.</p> <p>Aus den im Dossier vorgelegten Daten kann kein Zusatznutzen abgeleitet werden.</p>
S.5, Zeilen 1-5	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Das IQWiG kritisiert das Fehlen von UE-Auswertungen zu langfristigen Folgekomplikationen einer CHB wie der Ausbildung von Leberzirrhose oder eines HCC [...] für die Teilpopulationen.</p> <p><u>Position Gilead Sciences:</u></p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Im Rahmen klinischer Studien zu antiviralen Therapien ist die Erhebung langfristiger Folgekomplikationen wie Leberzirrhose und HCC generell äußerst schwierig, da dies in Anbetracht der geringen Inzidenz der benannten Ereignisse und den daraus resultierenden niedrigen Fallzahlen eine unverhältnismäßig lange Studiendauer erfordern würde [1, 8]. Zudem sind regelmäßige Biopsien für die Patienten auch im Rahmen einer klinischen Studie nicht zumutbar und zählen nicht zur klinischen Routine. Vor diesem Hintergrund sind klinische Zulassungsstudien im Anwendungsgebiet HBV generell methodisch nicht darauf ausgelegt, langfristige Folgekomplikationen zu untersuchen.</p> <p>Jedoch korreliert die Suppression der viralen Replikation mit einer Verbesserung der entzündlichen und fibrotischen Prozesse, die auch das Risiko der HCC-Entwicklung verringert [1] – so schreibt die EASL in den aktuellen Hepatitis B-Leitlinien:</p> <p><i>„The level of HBV replication represents the strongest single predictive biomarker associated with disease progression and the long-term outcome of chronic HBV infection. The inhibition of viral replication by antiviral treatment has been shown to achieve the elimination of chronic HBV-induced necroinflammatory activity and progressive fibrotic liver processes in the vast majority of patients, in turn reducing the risk of HCC.“</i></p> <p>Entsprechend ist der empfohlene primäre und von den Zulassungsbehörden akzeptierte Endpunkt das virologische Ansprechen.</p>	<p>Ergebnistabellen der Zusatzauswertungen des Moduls 5, die Rückschlüsse auf weitere aufgetretene unerwünschte Ereignisse in den Patientengruppen zuließen, wurden bis auf diejenigen Seiten mit den vorgenannten unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse gekürzt. Eine Beurteilung des Auftretens von Leberzirrhose und HCC in den vorgelegten Studien war somit nicht möglich.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ungeachtet dessen werden in der nachgereichten Analyse der SUE auch Resultate zum HCC präsentiert (Anhang B): Insgesamt wurden unter den oral antiviral nicht-vorbehandelten Patienten in den Studien GS108 und GS110 8 Fälle eines HCC berichtet: Studie GS110: 1 (0,2%) vs. 2 (0,9%), Studie GS108: 2 (0,9%) vs. 3 (2,7%) im TAF- bzw. TDF-Arm. Unter den oral antiviral vorbehandelten Patienten wurde lediglich bei einem Patienten in Studie GS110 und bei keinem Patienten in Studie GS108 HCC berichtet. Wie erwartet, lassen sich aufgrund der niedrigen Ereignisraten hieraus für die Nutzenbewertung keine zuverlässigen Schlüsse ziehen.</p>	<p>Die genannten Daten können nicht mehr im laufenden Nutzenbewertungsverfahren berücksichtigt werden, weil sie verfristet eingereicht worden sind.</p>
<p>S.24, Zeilen 6- 10 und 20-29</p>	<p><u>Anmerkung:</u> „Der pU gibt an der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA zu folgen, bezieht diese jedoch abweichend zum G-BA nicht auf therapienaive, sondern auf „oral antiviral unvorbehandelte“ Erwachsene. Damit erweitert er seine Vergleichstherapie auch auf Patienten, die als Vorbehandlung IFN erhalten haben, welches nicht oral verabreicht wird. [...]. Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt. Patienten, die als Vorbehandlung ausschließlich IFN erhalten haben, werden der Festlegung des G-BA folgend ebenfalls als therapieerfahren aufgefasst. Die Argumentation des pU, dass in Leitlinien oder Fachinformationen zwischen verschiedenen antiviralen Substanzklassen unterschieden werde, ist dabei nicht entscheidend. Vielmehr bildet die Festlegung des G-BA für therapieerfahrenere Erwachsene – eine patientenindividuelle antivirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie – genau die Situation</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>unterschiedlicher Vortherapien und Substanzklassen ab. Der pU äußert sich zudem nicht dazu, welche Therapieoption für Patienten im Falle eines Versagens einer Vorbehandlung mit IFN überhaupt in Erwägung zu ziehen wäre bzw. für diese Patienten die optimale Therapieoption darstellen würde.“</p> <p><u>Position Gilead Sciences:</u></p> <p>Klinisch relevant für das virologische Ansprechen und damit für die Zusammensetzung der Teilpopulationen ist bei vorbehandelten Patienten deswegen ausschließlich die orale antivirale Vorbehandlung mit NA, weil mit dieser die potentielle Selektion Resistenz-assoziiertes Virusmutanten und damit die potentielle Beeinträchtigung der virologischen Wirksamkeit der nachfolgenden Therapie einhergeht.</p> <p>Im Gegensatz zu den oralen antiviralen NA wirken IFN rein immunmodulatorisch (eine Interaktion mit dem HB-Virus findet nicht statt) und sind damit naturgemäß nicht mit viralen Resistenzen assoziiert, dementsprechend ist ein Einfluss einer Vorbehandlung mit IFN auf die Wirksamkeit und Verträglichkeit nachfolgender NA-Therapien virusbiologisch nicht plausibel und medizinisch nicht begründbar: Ein vorheriges Versagen einer IFN-Therapie ist für die Auswahl einer NA-Therapie somit bereits rein mechanistisch irrelevant. Dies wird durch die allgemeine Empfehlung der NA-Therapie nach Versagen einer IFN-Therapie bestätigt [9]. Die Stratifizierung nach oraler antiviraler Vorbehandlung entspricht im Übrigen auch der Stratifizierung in den</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde u.a. anhand des Vorbehandlungsstatus unterteilt. Hier wurde nach therapienaiven und therapieerfahrenen Patienten differenziert, jedoch nicht nach einzelnen Substanzklassen.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>klinischen Studien.</p> <p>Damit steht der Erweiterung der für therapienaive Patienten festgelegten Vergleichstherapie auf Patienten, die mit IFN vorbehandelt wurden, im Hinblick auf die NA nichts entgegen – ganz im Gegenteil ist davon auszugehen, dass die empfohlenen und zugelassenen NA TDF und Entecavir (ETV) sowohl bei nicht-vorbehandelten Patienten als auch Patienten, die mit IFN vorbehandelt wurden, nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zVT gehören.</p> <p>Da die Ableitung des Zusatznutzens zudem anhand der vorgelegten Daten im Vergleich zur zVT TDF erfolgte, ist die zVT für Patienten, die ausschließlich mit IFN vorbehandelt wurden, im Rahmen der zVT für oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten umgesetzt.</p> <p>Der von der Festlegung des G-BA abweichende Teilpopulationsschnitt nach oral antiviraler Vortherapie ist somit per se ausschließlich relevant für die vom G-BA festgelegte zVT-Alternative (PEG-)IFN-alfa-2a, und dies auch nur theoretisch: (PEG-)IFN wird nur bei bestimmten Patienten empfohlen und generell kaum mehr eingesetzt; aktuelle Versorgungsdaten bestätigen, dass die Behandlung mit (PEG-)IFN nurmehr eine untergeordnete Rolle spielt [10]. Entsprechend liegt auch der Anteil der IFN-vorbehandelten Patienten in den vorgelegten klinischen Studien mit insgesamt 6,1% (4,4-7,3%) bei deutlich <20% und ist damit entsprechend der Allgemeinen Methoden 4.2 [3] nicht ergebnisrelevant (Tabelle 1).</p>	<p>Weitere Aspekte der Nutzenbewertung des IQWiG (z.B. Bildung der Teilpopulationen, Aktualität der Datenschnitte, Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) sind grundsätzlich für die Einschätzung des Zusatznutzens relevant. Da die festgestellte selektive Zurverfügungstellung und inadäquate Aufbereitung der Daten und die daraus resultierende inhaltliche Unvollständigkeit eine weitergehende Bewertung jedoch verhindert, wird auf diese bei der Bewertung nicht näher eingegangen.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																					
	<p>An dieser Stelle sei der guten Ordnung halber zudem angemerkt, dass der Anteil der Patienten im TDF-Arm der Studie GS110, die nicht mit IFN vorbehandelt sind, bei 94,6% liegt, und nicht, wie in der Bewertung des IQWiG falsch beschrieben, bei 86,5%.</p> <p>Tabelle 1: Patientencharakteristika der oral antiviral nicht-vorbehandelten Patienten: Vorbehandlung mit Interferon</p> <table border="1" data-bbox="295 743 1263 1114"> <thead> <tr> <th></th> <th>TAF</th> <th>TDF</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Studie GS108</td> <td>N=225</td> <td>N=110</td> </tr> <tr> <td>Vorbehandlung mit Interferon n (%)</td> <td>10 (4,4)</td> <td>8 (7,3)</td> </tr> <tr> <td>Keine Vorbehandlung mit Interferon n (%)</td> <td>215 (95,6)</td> <td>102 (92,7)</td> </tr> <tr> <td>Studie GS110</td> <td>N=444</td> <td>N=223</td> </tr> <tr> <td>Vorbehandlung mit Interferon n (%)</td> <td>31 (7,0)</td> <td>12 (5,4)</td> </tr> <tr> <td>Keine Vorbehandlung mit Interferon n (%)</td> <td>413 (93,0)</td> <td>211 (94,6)</td> </tr> </tbody> </table>		TAF	TDF	Studie GS108	N=225	N=110	Vorbehandlung mit Interferon n (%)	10 (4,4)	8 (7,3)	Keine Vorbehandlung mit Interferon n (%)	215 (95,6)	102 (92,7)	Studie GS110	N=444	N=223	Vorbehandlung mit Interferon n (%)	31 (7,0)	12 (5,4)	Keine Vorbehandlung mit Interferon n (%)	413 (93,0)	211 (94,6)	
	TAF	TDF																					
Studie GS108	N=225	N=110																					
Vorbehandlung mit Interferon n (%)	10 (4,4)	8 (7,3)																					
Keine Vorbehandlung mit Interferon n (%)	215 (95,6)	102 (92,7)																					
Studie GS110	N=444	N=223																					
Vorbehandlung mit Interferon n (%)	31 (7,0)	12 (5,4)																					
Keine Vorbehandlung mit Interferon n (%)	413 (93,0)	211 (94,6)																					
S. 16, Zeile 7 und Tabelle 7	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>„Schließlich lassen Angaben in Modul 4 A zum oral antiviralen Vorbehandlungsstatus darauf schließen, dass der pU jeweils Patienten mit gegenteiligem Vorbehandlungsstatus den von ihm betrachteten Teilpopulationen („oral antiviral unvorbehandelt“ vs. „oral antiviral vorbehandelt“) zugeordnet hat (siehe auch Tabelle 7). Der pU liefert</p>	<p>Weitere Aspekte der Nutzenbewertung des IQWiG (z.B. Bildung der Teilpopulationen, Aktualität der Datenschnitte, Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) sind grundsätzlich für die Einschätzung des Zusatznutzens relevant. Da die festgestellte selektive Zurverfügungstellung und inadäquate Aufbereitung der</p>																					

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>jedoch keine Begründungen für diese fälschlichen Zuordnungen. Insofern bleibt unklar, nach welchen Kriterien der pU die Patienten auf die von ihm betrachteten Teilpopulationen überhaupt zugeordnet hat.“</p> <p><u>Position Gilead Sciences:</u></p> <p>Die Kritik des IQWiG ist insofern teilweise nachvollziehbar, als dass tatsächlich Patienten mit gegenteiligem oralen antiviralen Vorbehandlungsstatus falsch stratifiziert worden sind.</p> <p>Patienten mit einer NA-Vorbehandlung <12 Wochen hingegen wurden trotz oraler antiviraler Vorbehandlung entsprechend der Einschlusskriterien der Studie korrekt als oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten stratifiziert: Dies ist sowohl in den Protokollen als auch im Studienbericht beschrieben und medizinisch nachvollziehbar dadurch begründet, dass die Entwicklung von Resistenzen unter einer derart kurzen Behandlungsdauer nicht zu erwarten ist Entsprechend kann ein primäres Therapieversagen frühestens <u>nach</u> drei Monaten festgestellt werden, und nicht – wie vom IQWiG fälschlicherweise anhand der neuen EASL-Leitlinie zitiert – <u>innerhalb</u> von drei Monaten:</p> <p><i>„Virological response during NA is defined as undetectable HBV DNA by a sensitive polymerase chain reaction (PCR) assay with a limit of detection of 10 IU/ml. Primary nonresponse is defined by a less than one log₁₀ decrease of serum HBV DNA after 3 months of therapy. Partial virological response is defined as a decrease in HBV DNA of more than 1 log₁₀ IU/ml but detectable HBV DNA after</i></p>	<p>Daten und die daraus resultierende inhaltliche Unvollständigkeit eine weitergehende Bewertung jedoch verhindert, wird auf diese bei der Bewertung nicht näher eingegangen.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<p><i>at least 12 months of therapy in compliant patients.“ [1]</i></p> <p>Anders als im Quelldokument¹⁹ wurde in den Tabellen 4-13 und Tabellen 4-14 in Modul 4A allerdings nicht klar gekennzeichnet, ob die oral antiviral vorbehandelten Patienten schlichtweg falsch stratifiziert (oral antivirale Vorbehandlung >12 Wochen) oder aber trotz Vorbehandlung richtig stratifiziert wurden, weil die oral antivirale Vorbehandlung <12 Wochen war. Die Anzahl der Patienten, die bei oral antiviral nicht-vorbehandelten Patienten demnach tatsächlich im falschen Stratum in den Analysen ausgewertet worden sind, ist somit sogar geringer als vom IQWiG postuliert.</p> <p>In Tabelle 2 werden die Zuordnung in die Teilpopulationen und die Anzahl der falsch in die Teilpopulationen stratifizierten Patienten exakt dargestellt. Zusätzlich werden Angaben zu Patienten mit unbestimmten Behandlungsstatus (Unvollständige Datumsangaben hinsichtlich Start- und/oder Enddatum der Vorbehandlung) ergänzt.</p> <p>Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulation – Orale antivirale Vorbehandlungsstatus (Studien GS108 und GS110)</p> <table border="1" data-bbox="293 1134 1263 1315"> <thead> <tr> <th></th> <th>TAF</th> <th>TDF</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>GS-US-320-0108</td> <td>N=285</td> <td>N=140</td> </tr> <tr> <td>Oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten (IWRs)</td> <td>225</td> <td>110</td> </tr> <tr> <td>Oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten</td> <td>222</td> <td>107</td> </tr> </tbody> </table>		TAF	TDF	GS-US-320-0108	N=285	N=140	Oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten (IWRs)	225	110	Oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten	222	107	<p>Da die festgestellte selektive Zurverfügungstellung und inadäquate Aufbereitung der Daten und die daraus resultierende inhaltliche Unvollständigkeit eine weitergehende Bewertung verhindert, wird auf diese bei der Bewertung nicht näher eingegangen.</p>
	TAF	TDF												
GS-US-320-0108	N=285	N=140												
Oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten (IWRs)	225	110												
Oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten	222	107												

¹⁹ Per Fußnote in den Zusatzanalysen wie folgt: Previous oral nucleoside/nucleotide treatment status is categorized by 'Yes' or 'No' irrespective of treatment duration.

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																											
	<table border="1"> <tr> <td>(Behandlungsdauer <12 Wochen)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Oral antiviral vorbehandelte Patienten (Behandlungsdauer >12 Wochen), falsch stratifiziert</td> <td>3</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>Unbestimmt^a</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Oral antiviral vorbehandelte Patienten (IWRs)</td> <td>60</td> <td>30</td> </tr> <tr> <td>Oral antiviral vorbehandelte Patienten (Behandlungsdauer >12 Wochen)</td> <td>49</td> <td>27</td> </tr> <tr> <td>Oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten (Behandlungsdauer <12 Wochen), falsch stratifiziert</td> <td>8</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Unbestimmt^a</td> <td>3</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>GS-US-320-0110</td> <td>N=581</td> <td>N=292</td> </tr> <tr> <td>Oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten (IWRs)</td> <td>444</td> <td>223</td> </tr> <tr> <td>Oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten (Behandlungsdauer <12 Wochen)</td> <td>432</td> <td>218</td> </tr> <tr> <td>Oral antiviral vorbehandelte Patienten (Behandlungsdauer >12 Wochen), falsch stratifiziert</td> <td>10</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Unbestimmt^a</td> <td>2</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>Oral antiviral vorbehandelte Patienten (IWRs)</td> <td>137</td> <td>69</td> </tr> <tr> <td>Oral antiviral vorbehandelte Patienten (Behandlungsdauer >12 Wochen)</td> <td>118</td> <td>63</td> </tr> </table>	(Behandlungsdauer <12 Wochen)			Oral antiviral vorbehandelte Patienten (Behandlungsdauer >12 Wochen), falsch stratifiziert	3	3	Unbestimmt ^a	0	0	Oral antiviral vorbehandelte Patienten (IWRs)	60	30	Oral antiviral vorbehandelte Patienten (Behandlungsdauer >12 Wochen)	49	27	Oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten (Behandlungsdauer <12 Wochen), falsch stratifiziert	8	2	Unbestimmt ^a	3	1	GS-US-320-0110	N=581	N=292	Oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten (IWRs)	444	223	Oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten (Behandlungsdauer <12 Wochen)	432	218	Oral antiviral vorbehandelte Patienten (Behandlungsdauer >12 Wochen), falsch stratifiziert	10	2	Unbestimmt ^a	2	3	Oral antiviral vorbehandelte Patienten (IWRs)	137	69	Oral antiviral vorbehandelte Patienten (Behandlungsdauer >12 Wochen)	118	63		<p>Da die festgestellte selektive Zurverfügungstellung und inadäquate Aufbereitung der Daten und die daraus resultierende inhaltliche Unvollständigkeit eine weitergehende Bewertung verhindert, wird auf diese bei der Bewertung nicht näher eingegangen.</p>
(Behandlungsdauer <12 Wochen)																																													
Oral antiviral vorbehandelte Patienten (Behandlungsdauer >12 Wochen), falsch stratifiziert	3	3																																											
Unbestimmt ^a	0	0																																											
Oral antiviral vorbehandelte Patienten (IWRs)	60	30																																											
Oral antiviral vorbehandelte Patienten (Behandlungsdauer >12 Wochen)	49	27																																											
Oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten (Behandlungsdauer <12 Wochen), falsch stratifiziert	8	2																																											
Unbestimmt ^a	3	1																																											
GS-US-320-0110	N=581	N=292																																											
Oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten (IWRs)	444	223																																											
Oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten (Behandlungsdauer <12 Wochen)	432	218																																											
Oral antiviral vorbehandelte Patienten (Behandlungsdauer >12 Wochen), falsch stratifiziert	10	2																																											
Unbestimmt ^a	2	3																																											
Oral antiviral vorbehandelte Patienten (IWRs)	137	69																																											
Oral antiviral vorbehandelte Patienten (Behandlungsdauer >12 Wochen)	118	63																																											

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
	Oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten (Behandlungsdauer <12 Wochen), falsch stratifiziert	13 ^b	3 ^c	Da die festgestellte selektive Zurverfügungstellung und inadäquate Aufbereitung der Daten und die daraus resultierende inhaltliche Unvollständigkeit eine weitergehende Bewertung verhindert, wird auf diese bei der Bewertung nicht näher eingegangen.
	Unbestimmt ^a	6	3	
	a: Unbestimmt zum Beispiel aufgrund fehlender Datumsangaben hinsichtlich Beginn oder Enddatum der Vorbehandlung b: Hiervon 11 Patienten ohne orale antivirale Vorbehandlung, unabhängig von der Behandlungsdauer (entsprechend Angaben in Modul 4A). c: Hiervon 2 Patienten ohne orale antivirale Vorbehandlung, unabhängig von der Behandlungsdauer (entsprechend Angaben in Modul 4A). IWRS=Interaktives Web Response System			
ORAL ANTIVIRAL VORBEHANDELTE ERWACHSENE PATIENTEN				
S.6, Zeilen 31-37	<u>Anmerkung:</u> „Für Patienten, welche bis zu ihrem Studieneinschluss noch nicht mit TDF vorbehandelt wurden, stellt TDF gemäß Leitlinien 1 von mehreren möglichen Therapieoptionen dar. Sofern sich im Rahmen der Vorbehandlung bereits multiple Resistenzen gegenüber verschiedenen Nukleos(t)id-Analoga ausgebildet haben, empfehlen Leitlinien eine Umstellung auf eine Kombinationstherapie mit TDF und Entecavir. Aus den Studienunterlagen zu GS 108 und GS 110 ist jedoch nicht ersichtlich, dass die eingeschlossenen „oral antiviral vorbehandelten“ Patienten überhaupt auf Resistenzen gegenüber Nukleos(t)id-Analoga untersucht wurden. Insofern bleibt unklar, ob bei allen „oral antiviral vorbehandelten“ Patienten, welche bis zu ihrem Einschluss in die Studien GS 108 und GS			Die Bildung der Teilpopulationen ist grundsätzlich für die Einschätzung des Zusatznutzens relevant. Da die festgestellte selektive Zurverfügungstellung und inadäquate Aufbereitung der Daten und die daraus resultierende inhaltliche Unvollständigkeit eine weitergehende Bewertung jedoch verhindert, wird auf diese bei der Bewertung nicht näher eingegangen.

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>110 nicht mit TDF vorbehandelt wurden, eine Monotherapie mit TDF die für sie optimale patientenindividuelle antivirale Therapie darstellt [...]</p> <p>Für Patienten, welche bereits vor Studieneinschluss eine Vorbehandlung mit TDF erhielten, wird gemäß Leitlinien bei nicht ausreichendem virologischem Ansprechen oder einer Resistenzentwicklung eine Umstellung auf Entecavir bzw. eine Hinzunahme von Lamivudin, Telbivudin oder Entecavir zur bestehenden Therapie mit TDF empfohlen, sodass eine unveränderte Fortsetzung der TDF-Therapie nicht adäquat ist. Anders als vom pU dargestellt, ist der Anteil dieser Patienten nicht vernachlässigbar, sondern liegt in der Teilpopulation der „oral antiviral vorbehandelten“ Patienten in beiden Studien in beiden Armen jeweils über 20 %.“</p> <p><u>Position Gilead Sciences:</u></p> <p>In Studie GS108 sind 90% der Patienten im TAF-Arm und 83,3% der Patienten im TDF-Arm mit Viren infiziert, die nicht mit einer Resistenz assoziiert sind. Lediglich ein Patient im TAF-Arm (0 Patienten im TDF-Arm) ist mit einem Virus infiziert, das multiple Resistenzmutationen gegen Lamivudin (LAM) und Adefovir (ADV) aufweist. Insgesamt weisen 8,3% der Patienten im TAF-Arm und 10,0% der Patienten im TDF-Arm Viren mit primären Resistenzen auf, die mit einem verminderten Ansprechen der Therapie unter LAM, ETV oder ADV in Verbindung stehen.</p> <p>In Studie GS110 sind 76,6% der Patienten im TAF-Arm und 69,6% der Patienten im TDF-Arm mit Viren infiziert, die nicht mit einer Resistenz</p>	<p>Da die festgestellte selektive Zurverfügungstellung und inadäquate Aufbereitung der Daten und die daraus resultierende inhaltliche Unvollständigkeit eine weitergehende Bewertung verhindert, wird auf diese bei der Bewertung nicht näher eingegangen.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>assoziiert sind. Lediglich zwei Patienten in jedem Arm sind mit Viren infiziert, die multiple Resistenzmutationen gegen LAM und ADV aufweisen. Insgesamt weisen 18,2% der Patienten im TAF-Arm und 26,1% der Patienten im TDF-Arm Viren mit primären Resistenzen auf, die mit einem verminderten Ansprechen der Therapie unter LAM, ETV und ADV in Verbindung stehen.</p> <p>Zusammenfassend sind alle eingeschlossenen oral antiviral vorbehandelten Patienten somit mit Viren infiziert, die sensitiv gegen Tenofovir sind. Zudem weisen in den jeweiligen TDF-Armen der beiden Studien maximal 0 bzw. 2 Patienten (Studie GS108 bzw. GS110) Viren mit multiplen Resistenzmutationen auf. Demzufolge kommen bis auf diese 2 Patienten, für die eine Kombinationstherapie mit TAF oder TDF empfohlen wird [1], alle Patienten für eine Therapie mit TDF in Frage (Weiterbehandlung oder Umstellung der Therapie).</p> <p>Gilead Sciences sieht die zVT aufgrund der Tatsache, dass bisher keine Resistenzen gegenüber Tenofovir bekannt sind, sowie den Therapieempfehlungen der Leitlinien bei vorliegenden Resistenzen gegenüber anderen NA, daher als umgesetzt an. Der vollständige virologische Studienbericht sowie virologische Analyse-Plan zu beiden Studien wird mit der Stellungnahme eingereicht.</p>	<p>Da die festgestellte selektive Zurverfügungstellung und inadäquate Aufbereitung der Daten und die daraus resultierende inhaltliche Unvollständigkeit eine weitergehende Bewertung verhindert, wird auf diese bei der Bewertung nicht näher eingegangen.</p>
<p>ORAL ANTIVIRAL NICHT-VORBEHANDELTE UND ORAL ANTIVIRAL VORBEHANDELTE JUGENDLICHE PATIENTEN</p>		

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 7, Zeile 20-22	<p><u>Anmerkung:</u> Das IQWiG kritisiert, dass der pU für die Fragestellung 3 (jugendliche Patienten) keine Daten vorgelegt hat.</p> <p><u>Position Gilead Sciences:</u> Für jugendliche Patienten (≥12 Jahre und mit einem Körpergewicht ≥35 kg) liegen keine Daten vor, entsprechend wurde in dieser Teilpopulation kein Zusatznutzen abgeleitet, obschon Gilead die Ergebnisse für erwachsene Patienten grundsätzlich als auf Jugendliche übertragbar ansieht. Gestützt wird diese Sichtweise von der EMA, die sich auf der vorliegenden Datenbasis für eine Zulassung auch bei Jugendlichen ausgesprochen hat [11]. Daten zu TAF in Kombination mit EVG, co und FTC zeigten bereits im Anwendungsgebiet HIV, dass TAF bei jugendlichen Patienten ≥12 Jahren und mit einem Körpergewicht ≥35 kg eine sichere und wirksame Therapie darstellt, weshalb eine Extrapolation auch im Anwendungsgebiet der CHB von der EMA empfohlen wird, und durch die geplante Studie GS-US-320-1092 bestätigt werden soll [12]. Vor dem Hintergrund, dass die CHB eine dauerhafte Therapie erfordert, ist ein frühzeitiger Einsatz eines Arzneimittels mit hoher Resistenzbarriere sowie nierenfunktions- und knochenschonenden Therapie von Beginn an wertbringend für dieses Patientenkollektiv.</p>	<p>Die Bildung der Teilpopulationen ist grundsätzlich für die Einschätzung des Zusatznutzens relevant. Da die festgestellte selektive Zurverfügungstellung und inadäquate Aufbereitung der Daten und die daraus resultierende inhaltliche Unvollständigkeit eine weitergehende Bewertung jedoch verhindert, wird auf diese bei der Bewertung nicht näher eingegangen.</p>
WEITERE ANMERKUNGEN		
S. 12,	<u>Anmerkung:</u>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zeile 33-37, S. 13, Zeile 1-3	<p>Das IQWiG kritisiert fehlende Daten für chinesische Patienten: „Ein länderspezifisches Protokoll-Amendment für China sieht darüber hinaus einen zusätzlichen Einschluss von jeweils 150 chinesischen Probanden in den Studien GS 108 und GS 110 vor. Aus den Studienunterlagen ist ersichtlich, dass die chinesischen Patienten eine Behandlung über einen Zeitraum von 48 Wochen erhalten und separat von den übrigen Studienteilnehmern ausgewertet werden sollen. Diese sind nicht Bestandteil der vom pU gelieferten Studienberichte. Es bleibt unklar, ob diese Ergebnisse hätten vorliegen können bzw. wann Ergebnisse für die chinesische Teilpopulation zu erwarten sind.“</p> <p><u>Position Gilead Sciences:</u></p> <p>Der guten Ordnung halber sei zunächst darauf hingewiesen, dass die Ergebnisse zu den chinesischen Patienten zum Zeitpunkt der Dossiererstellung nicht vorlagen (Last Subject Observation: 5. April 2017 für GS108 und 21. März 2017 für GS110).</p> <p>Trotz der fraglichen Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext reicht Gilead Sciences die Studienberichte (Interim Woche 48) der Studie GS108 (Stand: 21. Juni 2017) und GS110 (Stand: 7. Juni 2017) aus Gründen der Vollständigkeit im Rahmen dieser Stellungnahme nach. Zusätzlich zu der fraglichen Übertragbarkeit ist die Relevanz der Daten zudem in Frage zu stellen, weil für die chinesischen Patienten nur Daten zu Woche 48 und nicht, wie für alle weiteren Ergebnisse aus den beiden Studien, Woche 96 vorliegen.</p>	<p>Weitere Aspekte der Nutzenbewertung des IQWiG (z.B. Bildung der Teilpopulationen, Aktualität der Datenschnitte, Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) sind grundsätzlich für die Einschätzung des Zusatznutzens relevant. Da die festgestellte selektive Zurverfügungstellung und inadäquate Aufbereitung der Daten und die daraus resultierende inhaltliche Unvollständigkeit eine weitergehende Bewertung jedoch verhindert, wird auf diese bei der Bewertung nicht näher eingegangen.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In den beiden Studienberichten lagen getrennte Ergebnisse zu den relevanten Teilpopulationen der oral antiviral nicht-vorbehandelten und oral antiviral vorbehandelten Patienten lediglich für den primären Endpunkt (Virologisches Ansprechen [HBV-DNA <29 IU/mL, Missing=Failure]) vor. Hier zeigt sich in der Meta-Analyse sowohl bei oral antiviral nicht-vorbehandelten (OR [95%-KI]: 0,55 [0,24; 1,24], p=0,148) als auch bei oral antiviral vorbehandelten (OR [95%-KI]: 0,52 [0,06; 4,44], p=0,5507) Patienten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Insbesondere ist an dieser Stelle jedoch für die Nutzenbewertung relevant, dass hinsichtlich der SOC Erkrankungen des Nervensystems in beiden Studien über beide Arme hinweg vergleichbare Ereignisraten vorliegen (TAF vs. TDF: GS108: 7,7% vs. 8,0%; GS110: 7,3% vs. 5,3%), und auch hinsichtlich des PT Kopfschmerzen liegen ähnliche Ereignisraten vor (TAF vs. TDF: GS108: 4,8% vs. 2,0%; GS110: 0,8% vs. 1,8%).</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.40, Zeilen 12-22; S.44, Tabelle 12	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>„Bei Adefovirdipivoxil ist die Berechnung der Arzneimittelkosten nicht nachvollziehbar. Es handelt sich um eine Unterschätzung, da der pU – trotz korrekter Rabatte und Kosten pro Packung – zu geringe Arzneimittelkosten ausweist.</p> <p>Bei Interferon-alfa-2a ist die Obergrenze der Arzneimittelkosten überschätzt, da der pU nicht die Kombination der Wirkstärken mit dem geringsten Verwurf angesetzt hat. Interferon-alfa-2a liegt als Fertigarzneimittel in Einmalspritzen zu 3, 4 ½, 6 und 9 Mio. IE/0,5 mL vor. Der pU kombiniert die Einmalspritzen 3, 6 und 9 Mio. IE/0,5 mL. Die Kombination 4 ½ und 6 Mio. IE/0,5 mL stellt für 72 Behandlungstage jedoch eine kostengünstigere Variante dar. Die Untergrenze hingegen ist nachvollziehbar.</p> <p>Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten von Lamivudin sind überschätzt, weil der pU nicht das wirtschaftlichste Präparat in seinen Berechnungen berücksichtigt.“</p> <p><u>Position Gilead Sciences</u></p> <p>Die Kritik des IQWiG zur Berechnung der Jahrestherapiekosten von IFN-alfa-2a, ADV und LAM ist nachvollziehbar.</p> <p>Die korrigierten Berechnungen der Jahrestherapiekosten pro Patient und insgesamt für die Populationsspanne von 5.257-16.636 oral antiviral vorbehandelter Patienten bzw. 6478-20498 oral antiviral nicht-</p>	<p>Die Angaben wurden für die Darstellung der Jahrestherapiekosten im Beschluss zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
	<p>vorbehandelter Patienten ist in Tabelle 3 dargestellt, analog der Tabelle 3-19 in Modul 3A.</p> <p>Tabelle 3: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel (zbAM) und die zVT (pro Patient und insgesamt)</p> <table border="1" data-bbox="295 598 1245 1209"> <thead> <tr> <th data-bbox="295 598 510 738">Bezeichnung der Therapie (zbAM, zVT)</th> <th data-bbox="510 598 772 738">Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</th> <th data-bbox="772 598 981 738">Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro</th> <th data-bbox="981 598 1245 738">Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4" data-bbox="295 738 1245 790">Oral antiviral nicht-vorbehandelte Erwachsene</td> </tr> <tr> <td data-bbox="295 790 510 991">Interferon-alfa-2a</td> <td data-bbox="510 790 772 991">Oral antiviral nicht-vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HBV-Infektion</td> <td data-bbox="772 790 981 991">3.307,21 €- 8717,86 €^b</td> <td data-bbox="981 790 1245 991">21.424.106,38 €- 178.698.694,28 €^b</td> </tr> <tr> <td colspan="4" data-bbox="295 991 1245 1042">Oral antiviral vorbehandelte Erwachsene</td> </tr> <tr> <td data-bbox="295 1042 510 1209">Interferon-alfa-2a</td> <td data-bbox="510 1042 772 1209">Oral antiviral vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HBV-Infektion</td> <td data-bbox="772 1042 981 1209">3.307,21 €- 8717,86 €^b</td> <td data-bbox="981 1042 1245 1209">17.386.002,97 €- 145.030.318,96 €^b</td> </tr> </tbody> </table>	Bezeichnung der Therapie (zbAM, zVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a	Oral antiviral nicht-vorbehandelte Erwachsene				Interferon-alfa-2a	Oral antiviral nicht-vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HBV-Infektion	3.307,21 €- 8717,86 € ^b	21.424.106,38 €- 178.698.694,28 € ^b	Oral antiviral vorbehandelte Erwachsene				Interferon-alfa-2a	Oral antiviral vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HBV-Infektion	3.307,21 €- 8717,86 € ^b	17.386.002,97 €- 145.030.318,96 € ^b	
Bezeichnung der Therapie (zbAM, zVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a																			
Oral antiviral nicht-vorbehandelte Erwachsene																						
Interferon-alfa-2a	Oral antiviral nicht-vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HBV-Infektion	3.307,21 €- 8717,86 € ^b	21.424.106,38 €- 178.698.694,28 € ^b																			
Oral antiviral vorbehandelte Erwachsene																						
Interferon-alfa-2a	Oral antiviral vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HBV-Infektion	3.307,21 €- 8717,86 € ^b	17.386.002,97 €- 145.030.318,96 € ^b																			

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Adefovir	Oral antiviral vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HBV-Infektion	Erstes Jahr: 7.537,70 €€ + 16,40 € <u>7.554,10 €</u> Folgejahre: 7.537,70 €€ + 4,80 € <u>7.542,50 €</u>	Erstes Jahr: 39.711.883,26 € - 125.669.942,90 € Folgejahre: 39.650.902,06 € - 125.476.965,30 €	
	Lamivudin	Oral antiviral vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HBV-Infektion	963,08 €	5.062.911,56 € - 16.021.798,88 €	
	<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die im Modul 3A in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3 6 , sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3 8 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>b: Berechnet auf eine maximale Behandlungsdauer von 4 bis 6 Monaten, entsprechend 48-72 Behandlungen.</p>				

Literaturverzeichnis

- [1] European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. Journal of hepatology. 2017.
- [2] Cornberg M, Protzer U, Petersen J, Wedemeyer H, Berg T, Jilg W, et al. Aktualisierung der S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion. AWMF-Register-Nr.: 021/011. Prophylaxis, Diagnosis and Therapy of Hepatitis B Virus Infection – The German Guideline. 2011.
- [3] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden Version 4.2 vom 22. April 2015.
- [4] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation. Viread® 245 mg Filmtabletten. Stand: April 2017.
- [5] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid. 16. Juni 2016.
- [6] European Medicines Agency. Assessment report: Eviplera. International non-proprietary name: emtricitabine / rilpivirine / tenofovir disoproxil. Procedure No: EMEA/H/C/002312/II/0021. 2013.
- [7] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Emtricitabin/Tenofoviralfenamid. 03. November 2016.
- [8] European Medicines Agency. Guideline on the clinical evaluation of medicinal products intended for treatment of Hepatitis B 2006.
- [9] Robert-Koch-Institut. RKI Ratgeber für Ärzte. Hepatitis B und D. Stand 20. Mai 2016. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HepatitisB.html#doc2390050bodyText12 (aufgerufen am: 19.07.2016).
- [10] IMS Health GmbH. IMS Pharmascope HBV Market 02/2016. 2016.
- [11] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Vemlidy® 25 mg Filmtabletten (Tenofoviralfenamid). Stand der Information: Januar 2017.
- [12] European Medicines Agency. Assessment report: Vemlidy. International non-proprietary name: tenofovir alafenamide. Procedure No: EMEA/H/C/004169/0000. 2016.

5.2 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	24.07.2017
Stellungnahme zu	Tenofoviralfenamid (Vemlidy®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 3. Juli 2017 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Tenofoviralfenamid (Vemlidy®) von Gilead Sciences GmbH veröffentlicht.</p> <p>Tenofoviralfenamid ist zugelassen zur Behandlung chronischer Hepatitis B bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren, mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg). Die zweckmäßige Vergleichstherapie legte der G-BA wie folgt fest.</p> <p>(a) therapienaive Patienten: (PEG-)Interferon alfa 2 a oder Tenofoviridisoproxil(fumarat) oder Entecavir.</p> <p>(b) therapieerfahrene Patienten: eine patientenindividuelle antivirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.</p> <p>(c) therapienaive Jugendliche ab 12 Jahren: Tenofoviridisoproxil(fumarat) oder Entecavir.</p> <p>(d) therapieerfahrene Jugendliche ab 12 Jahren:</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Tenofovirdisoproxil(fumarat).</p> <p>Das IQWiG unterteilt seine Nutzenbewertung in vier Fragestellungen gemäß der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und sieht den Zusatznutzen insgesamt als nicht belegt an.</p> <p>Für die (a) therapienaiven und (b) therapieerfahrenen Erwachsenen moniert das IQWiG insb. eine inhaltlich unvollständige Datenlage. Zudem sei die Bildung der relevanten Teilpopulationen nicht sachgerecht gewesen. Darüber hinaus wurde für (b) die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht adäquat umgesetzt. Für die (c) therapienaiven und (d) therapieerfahrenen Jugendlichen habe der Hersteller keine Daten vorgelegt.</p>	
<p>Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>Generell ist anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar transparente und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die Herleitung der abschließenden Definition der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht hinreichend erklärt bzw. begründet wurde.</p> <p>Dabei geht es insbesondere um die Auslegung des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“</p> <p>Um die Entscheidung des G-BA nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichs-</p>	<p>Eine Herleitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf der Grundlage der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA findet sich in den Tragenden Gründen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
therapie“ zur Verfügung gestellt werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme zu spezifischen Aspekten.

5.3 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Datum	24.07.2017
Stellungnahme zu	Tenofoviralfenamid - 2017-04-01-D-280
Stellungnahme von	<i>DGVS und bng</i> Prof. Dr. Jörg Petersen Ärztliche Leitung Leberzentrum Hamburg im IFI Institut für Interdisziplinäre Medizin an der Asklepios Klinik St. Georg Haus L Lohmühlenstr. 5 20099 Hamburg Tel.: +49 40 284 07 60 0 Fax: +49 40 284 07 60 222 email: petersen@ifi-medizin.de

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Petersen, Hamburg

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Polymerasehemmer Tenofovir Alafenamid (TAF, Vemlidy©) kann in Deutschland seit Anfang 2017 sowohl bei vorbehandelten als auch therapienaiven HBV-infizierten Patienten eingesetzt und rezeptiert werden. Dies stellt eine Erweiterung der Therapieoptionen chronisch HBV-infizierter Patienten mit einem dritten hochpotenten Polymerasehemmer dar. 2006 und 2008 waren mit Entecavir (ETV, seit kurzem generisch verfügbar) und Tenofovir Dipivoxil (TDF, bisher Viread©, in Kürze auch generisch) zwei vergleichbar potente Medikamente in Deutschland zugelassen worden. Alle drei hochpotenten Polymerasehemmer weisen zudem eine hohe Barriere gegen Resistenzen auf.</p> <p>TDF und TAF sind beides Vorstufen (prodrugs) des mit Adenosinmonophosphat strukturell verwandten Nukleotidanalogs Tenofovir, das intrazellulär zu dem aktiven Tenofovirdiphosphat phosphoryliert wird und dann in der Nukleinsäuresynthese mit dem natürlichen Substrat Desoxyadenosintriphosphat konkurriert.</p> <p>In seiner Dossierbewertung vom 29.06.2017 zum Einsatz von TAF sieht das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) sowohl bei therapienaiven als auch bei vorbehandelten Erwachsenen sowie adoleszenten Patienten einen Zusatznutzen als nicht belegt an.</p>	

Stellungnehmer: Prof. Petersen, Hamburg

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Bewertung durch DGVS und bng	
<p>Die IQWiG Bewertung mag angesichts der vom Hersteller Gilead Sciences GmbH eingereichten Daten unter rein formalen Aspekten korrekt sein.</p> <p>Dennoch widerspricht sie dem klinischen Alltag und den Erfahrungen der Hepatologen und Infektiologen in Deutschland. Auch ist die Argumentation teilweise inhaltlich falsch. Aus Sicht der DGVS und des bng handelt es sich hier bei der Dossierbewertung des IQWiG um eine Fehleinschätzung, die im weiteren Verfahren einer Korrektur bedarf.</p> <p>TDF ist bis zu diesem Jahr die in Deutschland meistverschriebene antivirale Substanzen bei chronischer Hepatitis B bei Patienten, die nicht gleichzeitig mit HIV koinfiziert sind.</p> <p>Wesentliche unerwünschte Arzneimittelwirkung von TDF ist eine potentielle Nephrotoxizität, die in zahlreichen Studien belegt wurde und bis zu einem akuten Nierenversagen und Fanconisyndrom reichen kann. Einschränkend muss gesagt werden, dass die Mehrheit der gewonnenen Daten von Patienten mit HIV-Infektion stammt, die im Rahmen ihrer antiretroviralen Therapie auch mit TDF behandelt wurden.</p> <p>Über renale Nebenwirkungen wurde bei etwa 2-7% der mit TDF behandelten Patienten berichtet (Marcellin 2014, Fung 2014, Fung 2015), hierbei sind sowohl glomeruläre als auch tubuläre Nebenwirkungen berichtet worden.</p>	<p>In Modul 4 des Dossiers werden neben den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse lediglich selektiv die vom pharmazeutischen Unternehmer als relevant bewerteten Kategorien von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse „Nierenerkrankungen“ und „Veränderung der Knochendichte/Frakturen“ ausgeführt; eine Aufführung weiterer spezifischer oder häufiger unerwünschter Ereignisse, sowie eine vollständige Aufschlüsselung der unerwünschten Ereignisse nach Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT), die es ermöglichen würde, die Auswahl des pharmazeutischen Unternehmers zu überprüfen, unterbleibt.</p>

Stellungnehmer: Prof. Petersen, Hamburg

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In der Regel handelt es sich bei Verwendung von TDF allerdings um die Entwicklung einer tubulären Nierenfunktionsstörung, die durch routinemäßige Erhebung von Kreatinin und GFR erst spät oder gar nicht ermittelt werden kann, so dass die berichtete Rate an renalen Nebenwirkungen mit TDF möglicherweise zu niedrig ist. Obgleich die Nierenfunktionsstörungen unter TDF in der Regel meist milde und bei Absetzen reversibel sind, ist das potenzielle Risiko renaler Schäden durch eine viele Jahre andauernde antivirale Therapie mit TDF derzeit nicht abzuschätzen, da die allermeisten Patienten nach aktuellen Leitlinien, vor allem die in Deutschland zumeist anzutreffenden HBeAg-negativen Patienten, eine Dauertherapie benötigen.</p> <p>Es ist allerdings sehr wohl damit zu rechnen, dass potenzielle Langzeittoxizitäten und insbesondere renale Probleme angesichts einer alternden Population chronisch infizierter HBV-Patienten schon in den kommenden Jahren weiter an Bedeutung gewinnen werden (Nguyen 2017, Abbildung 1). Insbesondere auch dann, wenn weitere Risikofaktoren für eine Nierenfunktionseinschränkung – wie z. B. höheres Alter, Diabetes mellitus, arterieller Hypertonus, metabolisches Syndrom sowie weitere potentielle nephrotoxische Begleitmedikationen - hier insbesondere NSAR, ACE Hemmer, diverse Antibiotika wie Sulfonamide, Penicilline, Ampicillin, diverse Chemotherapeutika) – hinzukommen (Czock 2005).</p> <p>Auch mit Knochenschäden (Osteopenie, Osteomalazie) wird TDF seit längerem in Verbindung gebracht. Und auch hier gibt es Studien, die eine deutlich zunehmende Prävalenz von Knochenerkrankungen in der westlichen Welt zeigen (Gordon 2017, Abbildung 2).</p>	<p>Für eine Bewertung des Nebenwirkungspotenzials ist neben der Betrachtung von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse die Aufführung weiterer spezifischer oder häufiger unerwünschter Ereignisse, sowie eine vollständige Aufschlüsselung der unerwünschten Ereignisse nach Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT), erforderlich.</p>

Stellungnehmer: Prof. Petersen, Hamburg

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die neue Tenofovir-Prodrug TAF wird im Gegensatz zu TDF erst intrazellulär und nicht schon im Plasma in Tenofovir umgewandelt. Folge ist eine insgesamt erheblich geringere Exposition von Tenofovir und seiner Metabolite (nur 25 mg TAF statt 245 mg TDF). So ist die Plasmakonzentration von Tenofovir um ca. 90% erniedrigt, bei letztlich gleicher antiviraler Wirkung. TAF ist außerdem – anders als TDF – kein Substrat renaler Tubulustransportsysteme. Somit ist keine Akkumulation zu erwarten, die Substanz kann auch bei schwerer Niereninsuffizienz normal dosiert werden, was für die bisherigen hochpotenten Polymerasehemmer ETV und TDF nicht gilt.</p> <p>Bei den beiden bislang für HBV - monoinfizierte Patienten veröffentlichte Phase 3 Studien (Buti 2016, Chan 2016) zeigt sich für HBV Patienten unter TAF im Gegensatz zu TDF behandelten Patienten eine geringere Rate an renalen und ossären Nebenwirkungen bei gleicher antiviraler Potenz nach 48 Wochen Behandlungsdauer. Beide Studien sind multizentrisch, prospektiv, randomisiert, an insgesamt mehr als 1300 Patienten durchgeführt worden</p> <p>Die für HBV – monoinfizierte Patienten überzeugendsten Daten hinsichtlich eines günstigeren Nebenwirkungsspektrums von TAF versus TDF wurden jüngst auf dem Europäischen Leberkongress im April 2017 in Amsterdam vorgestellt. Nach Wechsel von TDF auf TAF zeigte sich bei den meisten Patienten eine partielle Reversibilität bereits eingetretener renaler und ossärer Schädigungsmuster (Chan 2017, Abbildung 3).</p> <p>Weiterhin wird in dieser Stellungnahme für DGVS und bng ausdrücklich</p>	<p>Für eine Bewertung des Nebenwirkungspotenzials ist neben der Betrachtung von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse die Aufführung weiterer spezifischer oder häufiger unerwünschter Ereignisse, sowie eine vollständige Aufschlüsselung der unerwünschten Ereignisse nach Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT), erforderlich.</p>

Stellungnehmer: Prof. Petersen, Hamburg

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>auch auf die bereits vorliegende umfangreiche Stellungnahme der dagnä durch Dr. Christensen für HIV – positive Patienten und Gebrauch von TAF vom 05.09.2016 hingewiesen. Die in dieser Stellungnahme abgegebene Einschätzung eines eindeutig verbesserten Sicherheitsprofils von TAF gegenüber TDF schließen sich die DGVS und der bng an.</p> <p>Ein Wechsel von TDF auf ETV bei Auftreten von renalen und ossären Nebenwirkungen erscheint für HBV-monoinfizierte Patienten ebenfalls möglich und wurde jüngst in einer italienischen Multicenterstudie auch gezeigt (Vigano 2016). Im Hinblick auf eine Reversibilität renaler Nebenwirkungen ergab sich nach dem Wechsel von TDF auf ETV ein signifikanter Vorteil. Allerdings ist ein solcher Wechsel nicht indiziert bei eingeschränkter Nierenfunktion und bei Vortherapie dieser Patienten mit einem älteren Polymerasehemmer, Lamivudin. Hier erscheint der Einsatz von TAF dann unbedingt sinnvoll.</p> <p>Die Europäische Lebergesellschaft EASL gibt in Ihrer aktuellen Leitlinie 2017 zur Behandlung der chronischen Hepatitis B (EASL 2017 CPG HBV) mittlerweile auch explizite Empfehlungen, unter welchen Umständen Patienten mit TDF auf eine Therapie mit TAF oder ETV umgesetzt werden sollten (Abbildung 4).</p> <p>Abschließende Bewertung:</p> <p>Aus Sicht der DGVS und des bng existiert eine ausreichende Datengrundlage für die Substanz TAF, die im Vergleich zu TDF ein verbessertes Sicherheitsprofil von TAF hinsichtlich renaler und ossärer Komplikationen belegen, und zwar sowohl bei therapienaiven als auch bei vorbehandelten Patienten mit chronischer Hepatitis B.</p>	<p>Für eine Bewertung des Nebenwirkungspotenzials ist neben der Betrachtung von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse die Aufführung weiterer spezifischer oder häufiger unerwünschter Ereignisse, sowie eine vollständige Aufschlüsselung der unerwünschten Ereignisse nach Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT), erforderlich.</p>

Stellungnehmer: Prof. Petersen, Hamburg

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zusammenfassend sind die DGVS und der bng der Meinung, dass für TAF eindeutig ein Zusatznutzen vorliegt. Vor dem Hintergrund einer wahrscheinlich annähernd normalen Lebenserwartung der meisten Patienten unter HBV-Therapie und einer über mehrere Jahrzehnte zu behandelnden Infektion mit Hepatitis B Viren stellt die Einführung von TAF einen eindeutigen Fortschritt dar.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme zu spezifischen Aspekten.

Literaturverzeichnis

1. Marcellin P, et al. AASLD 2014; Oral #229
2. Fung S, et al. Gastroenterology 2014;146:980–8
3. Fung S, et al. Hepatology 2015;62 (Suppl):1184–85A
4. Nguyen M, et al. ILC 2017; Abstract #SAT-122
5. Czock D, et al. Dtsch Med Wochenschr. 2005 Nov 11;130:2579-84
6. Gordon S, et al. ILC 2017; Abstract #PS-109
7. Buti M et al, Lancet Gastroenterol Hepatol. 2016;1:196-206
8. Chan H et al, Lancet Gastroenterol Hepatol. 2016;1:185-195
9. Chan H, et al. EASL 2017, Amsterdam. #PS-041
10. Vigano et al, Abstract 70, AASLD 2016
11. EASL CPG HBV, J Hepatology 2017, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.021>, in press

5.4 Stellungnahme der Deutschen Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä)

Datum	24. Juli 2017
Stellungnahme zu	Vemlidy® Tenofoviralfenamid (TAF)
Stellungnahme von	 <p>Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V.</p> <p>Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä)</p> <p>Für den Vorstand: Dr. med. Stefan Christensen Nürnberger Str. 16 10789 Berlin</p> <p>Fon: 030 – 398 01 93 - 0 Fax: 030 – 398 01 93 - 20 Mail: verein@dagnae.de www.dagnae.de</p>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vemlidy® (TAF) ist als neuestes oral zu verabreichendes Medikament zur Behandlung der chronischen Hepatitis B in Deutschland zugelassen. Der Wirkstoff ist in verschiedenen Kombinationen ebenfalls zur Behandlung der HIV-Infektion zugelassen, in der Praxis als Descovy®, Odefsey® oder Genvoya® etabliert und war bereits Gegenstand der frühen Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA). Tenofovir-Disoproxylfumarat (TDF) und TAF sind beides Vorstufen des mit Adenosinmonophosphat strukturell verwandten Nukleotidanalogs Tenofovir, das intrazellulär zu dem aktiven Tenofovirdiphosphat phosphoryliert wird und dann in der Nukleinsäuresynthese mit dem natürlichen Substrat Desoxyadenosintriphosphat konkurriert.</p> <p>Zur leitliniengerechten Behandlung der chronischen Hepatitis B werden in Deutschland bei nicht vorbehandelten Patienten pegyliertes Interferon alpha (PegIFN), Tenofovir-Disoproxylfumarat (TDF), Tenofovir-Alafenamidfumarat (TAF) und Entecavir (ETV) eingesetzt. Subkutan verabreichtes PegIFN bietet dabei den Vorteil einer zeitlich begrenzten Behandlung (in der Regel 48 Wochen). Es verfügt jedoch zugleich über ein ungünstiges Nebenwirkungsprofil, so dass diese Behandlungsform nur selten zum Einsatz kommt. Ziel einer solchen Behandlung ist eine immunologische Kontrolle, die aber nur bei der Minderheit der Patienten erreicht wird. Meist wird den gut verträglichen oralen zu verabreichenden antiviral wirksamen Substanzen TDF, TAF</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>und ETV der Vorzug gegeben, auch wenn es sich um langfristige, oft lebenslange Behandlungen handelt. Realistisches Behandlungsziel ist bei dieser Therapieform zunächst eine Unterdrückung der Virusreplikation, Rückgang von Entzündung und Fibrose in Leber und Verminderung des Risikos für ein hepatozelluläres Karzinom (HCC), was bei der Mehrheit der Patienten erreicht wird. Die Gruppe der vorbehandelten Patienten generiert sich aus erfolglos mit PegIFN oder den oral zu verabreichenden Substanzen mit niedrigerer Resistenzbarriere Lamivudin (LAM), Telbivudin (TBV) und Adefovir (ADV) – die heute in der Regel nicht mehr eingesetzt werden – Behandelten oder Therapieumstellungen aufgrund von Nebenwirkungen und Unverträglichkeiten. Als Folgetherapie kommt nach Therapieversagen mit LAM, TBV unter Berücksichtigung von Resistenzmutationen am ehesten TDF und TAF, nach Therapieversagen mit ADV auch ETV zum Einsatz. Die Einnahme von TDF erfordert regelmäßige Kontrollen der Nierenfunktion. Wesentliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen von TDF sind eine potentielle Nephrotoxizität und eine Abnahme der Knochendichte mit den Folgen einer Osteopenie, Osteomalazie und Osteoporose. Beide unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind kumulativ, so dass das potentielle Risiko durch den jahre- bis jahrzehntelangen Einsatz dieser antiviralen Substanzen derzeit nicht abzuschätzen ist. Bei bereits eingeschränkter Nierenfunktion sind besondere Dosierungsvorschriften zu beachten. Auch ETV muss in der Dosierung bei Niereninsuffizienz mit einer eGFR < 50ml/min angepasst werden.</p>	<p>Für eine Bewertung des Nebenwirkungspotenzials ist neben der Betrachtung von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse die Aufführung weiterer spezifischer oder häufiger unerwünschter Ereignisse, sowie eine vollständige Aufschlüsselung der unerwünschten Ereignisse nach Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT), erforderlich.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In seiner Dossierbewertung vom 03.07.2017 zu TAF sieht das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) sowohl bei therapienaiven als auch bei vorbehandelten Patienten einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Diese Bewertung basiert im Wesentlichen auf formalen Gründen: Bemängelt wird die Definition von Patientenpopulationen in der RCT, unvollständig dargestellte unerwünschte Ereignisse, fehlende Daten zu Langzeitkomplikationen HCC und Zirrhose sowie nicht ausreichend validierte renale und ossäre Surrogatparameter.</p> <p>Bewertung der dagnä:</p> <p>Die IQWiG-Bewertung wird in ihrer formalen Korrektheit nicht bezweifelt, widerspricht jedoch der Erfahrung aus dem klinischen Alltag: Auch wenn TDF für viele Patienten mit chronischer Hepatitis B sicher eingesetzt werden kann, formuliert die „European Association for the Study of the Liver“ (EASL) in den aktuellen „Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection“(1) aus dem Jahr 2017 eine besondere Patientenpopulation, die bevorzugt mit ETV oder TAF behandelt werden sollte. Hierbei handelt es sich um Patienten über 60 Jahre, mit einer Knochenerkrankung, mit einer Medikation mit negativem Einfluss auf die Knochendichte wie eine langfristige Steroidbehandlung, Vorgeschichte einer Fraktur aufgrund einer Knochenerkrankung, Nierenerkrankungen mit einer eGFR von weniger als 60 ml/min, Albuminurie, Hypophosphatämie oder Hämodialyse. Bei</p>	<p>Da die festgestellte selektive Zurverfügungstellung und inadäquate Aufbereitung der Daten und die daraus resultierende inhaltliche Unvollständigkeit eine weitergehende Bewertung verhindert, wird auf diese nicht näher eingegangen. Im Besonderen ist die nicht nachvollziehbare selektive Darstellung der unerwünschten Ereignisse hervorzuheben, insbesondere da der pharmazeutische Unternehmer seine Begründung des Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorwiegend auf diese Endpunkte stützt.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nukleosidanaloga vorbehandelten Patienten sei TAF zu bevorzugen. Auch die EASL weist auf die Notwendigkeit einer Dosisreduktion von ETV bei einer eGFR < 50 ml/ml als nachteilig hin. Zu erwarten ist, dass auch die sich in Überarbeitung befindlichen deutschen Leitlinien zur Therapie der chronischen Hepatitis B die Beschreibung einer Patientenpopulation, die von einer Behandlung mit TAF profitieren, aufnehmen wird. Diese Empfehlungen basieren auf den vom IQWiG nicht anerkannten Surrogatparametern. Die Reduktion harter klinischer Endpunkte wie hepatische Dekompensation und HCC durch die Behandlung mit Nukleos(t)idanaloga, zu denen auch TAF zählt, ist bereits in Langzeitstudien seit 2004 dokumentiert (2).</p> <p>Aus Sicht der dagnä existiert eine ausreichende Datengrundlage, die ein eindeutig verbessertes Sicherheitsprofil von TAF hinsichtlich renaler und ossärer Komplikationen belegt. Dies gilt sowohl für therapienaive als auch für vorbehandelte Patienten. Zusammenfassend ist die dagnä der Meinung, dass sich durch TAF insbesondere für spezielle Patientenpopulationen mit chronischer Hepatitis B Infektion eine Therapielücke schließt.</p>	<p>Da die festgestellte selektive Zurverfügungstellung und inadäquate Aufbereitung der Daten und die daraus resultierende inhaltliche Unvollständigkeit eine weitergehende Bewertung verhindert, wird auf diese nicht näher eingegangen. Im Besonderen ist die nicht nachvollziehbare selektive Darstellung der unerwünschten Ereignisse hervorzuheben, insbesondere da der pharmazeutische Unternehmer seine Begründung des Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorwiegend auf diese Endpunkte stützt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme zu spezifischen Aspekten.

Literaturverzeichnis

- 1) European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.021>
- 2) Liaw YF, et al. N Engl J Med. 2004;351:1521-1531

5.5 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer

Datum	24.07.2017
Stellungnahme zu	Tenofoviralfenamid (chronische Hepatitis B), Nr. 520, A17-13, Version: 1.0, Stand: 29. Juni 2017
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer, www.akdae.de

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Die Hepatitis B ist eine akut oder chronisch verlaufende Infektionskrankheit der Leber, die durch Hepatitis-B-Viren (HBV) ausgelöst wird. Die Übertragung erfolgt überwiegend sexuell, durch Kontakt mit kontaminiertem Blut oder Körperflüssigkeiten, durch unsterile Instrumente (u. a. sog. „needle sharing“ beim i.v.-Drogenkonsum) und perinatal (1).</p> <p>Das HBV ist ein umhülltes DNA-Virus aus der Gruppe der Hepadnaviridae. Aktuell werden acht HBV-Genotypen mit geographisch unterschiedlicher Verteilung unterschieden (A bis H). In Europa kommen v. a. Typ A und D vor. Das Genom besteht aus einer zirkulären, teilweise doppelsträngigen DNA. Diese wird in den Zellkern des Wirtes geschleust und verbleibt dort als sog. ccc-DNA („covalently closed circular DNA“) auch nach klinischer Ausheilung einer Infektion (eine HBV-Reaktivierung unter Immunsuppression birgt dadurch ein hohes Risiko für die Entwicklung eines fulminanten Leberversagens). Nur im Kern infizierter Zellen ist das sog. Core-Antigen (HBcAg) nachweisbar. Anti-HBc-IgM in hohen Titern markiert die akute und die aktive chronische Hepatitis. Die Anti-HBc-IgG-Antikörper persistieren lebenslang und sind beweisend für die immunologische Auseinandersetzung mit dem HBV. Das im Blut messbare HBe-Antigen (HBeAg) ist ein Nebenprodukt der HBc-Antigen-Synthese. HBeAg-negative Virusvarianten sind in Europa häufig und therapierelevant.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Wesentlicher Bestandteil der Virushülle ist das lipidhaltige Hepatitis-B-Oberflächenantigen (HBsAg, „hepatitis B surface antigen“), das für den serologischen Nachweis einer bestehenden Infektion genutzt wird (2).</p> <p>Eine akute HBV-Infektion verläuft bei 80–90 % der Erwachsenen selbstlimitierend unter Bildung von Antikörpern gegen das HBsAg (Anti-HBs-AK); etwa 70 % dieser selbstlimitierenden Infektionen verlaufen klinisch unbemerkt. Bei etwa 0,5–1 % der nicht geimpften Erwachsenen ist der Verlauf fulminant bis tödlich, in ca. 5–10 % der Fälle chronifiziert die Infektion. Von diesen entwickelt ca. die Hälfte eine chronische Entzündung. Mögliche Folgen sind Leberzirrhose und hepatozelluläres Karzinom (letzteres tritt auch bei chronischen Virusträgern ohne aktive Entzündung gehäuft auf). Eine chronische Infektion wird angenommen, wenn das HBsAg im Serum länger als sechs Monate nachweisbar bleibt (1). In den ersten zehn Jahren einer chronischen Infektion beträgt die spontane Viruseliminationsrate ca. 1 % (Phase der Immuntoleranz). Danach steigt sie auf 7–20 % pro Jahr (Clearance-Phase) (3).</p> <p>Gegen die HBV-Infektion ist eine Schutzimpfung verfügbar, die weltweit bereits zu einem Rückgang der Hepatitis B und ihrer Folgeerkrankungen (Zirrhose und Leberzellkarzinom) geführt hat (4).</p> <p>Nach Schätzung der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) sind weltweit etwa 3 % der Weltbevölkerung (ca. 240 Millionen Menschen) chronisch mit HBV infiziert (4). In Deutschland wird von ca. 70.000 chronisch Infizierten ausgegangen, jährlich werden zwischen 500 und 3700 Neuinfektionen gemeldet (1997–2015). Die Inzidenz der Hepatitis B in Deutschland betrug im Jahr 2015 2,4</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Infektionen pro 100.000 Einwohner, 2014 waren es 0,9 Infektionen pro 100.000 Einwohner. Im Jahr 2015 wurden insgesamt 3783 HBV-Infektionen gemeldet, 1395 Fälle mehr als im Vorjahr. Die Inzidenz für Hepatitis B beträgt bei Männern 3,4 Infektionen pro 100.000 Einwohner und ist höher als bei Frauen, bei denen sie 1,4 Infektionen pro 100.000 Einwohner beträgt (1).</p> <p>Das Ziel der Behandlung einer chronischen HBV-Infektion ist neben dem Überführen von einer hoch replikativen Hepatitis B in eine niedrig replikative Form die Vermeidung von Komplikationen und der Spätfolgen (Leberzirrhose und hepatozelluläres Karzinom). Optimaler Therapieendpunkt ist die HBsAg-Clearance und die HBe-Serokonversion. Eine klinische Ausheilung wird aber in weniger als 5 % der Fälle erreicht. Realistisch und im Hinblick auf die Endpunkte Zirrhose und Leberzellkarzinom nachgewiesenermaßen relevant ist die nachhaltige HBV-DNA-Suppression. Die HBV-DNA sollte sechs Monaten nach Einleitung einer Therapie unter 200 IE/ml und zwölf Monaten nach Einleitung einer Therapie unter der Nachweisgrenze liegen (5;6).</p> <p>Bei chronischer HBV-Infektion bestehen momentan zwei Therapieoptionen: die Behandlung mit (pegyliertem) Interferon alpha ((PEG)-INF) oder mit Nukleosid- und Nukleotid-Analoga (NA), die die HBV-Replikation hemmen (5;6).</p> <p>Eine 48-wöchige Behandlung mit PEG-INF führt bei ca. jedem zehnten Behandelten zu einem dauerhaften HBsAg-Verlust. Die HBe-Serokonversionsrate erreicht bis zu 30 %, wobei mit einer HBeAg-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>negativen Virusvariante infizierte Patienten ein hohes Rezidivrisiko haben. Die positiven und negativen Prädiktoren einer erfolgreichen Therapie sind vor einer Interferon-basierten Behandlung zu beachten und schränken die Zahl der erfolgreich therapierbaren Patienten ebenso ein wie die hohe Rate an subjektiv beeinträchtigenden und medizinisch relevanten Nebenwirkungen (5;6).</p> <p>Zu den NA, die in Europa für die Therapie der HBV-Infektion zugelassen sind, gehören Lamivudin (LAM), Adefovir dipivoxil (ADV), Entecavir (ETV), Telbivudin (TBV), Tenofoviridisoproxil fumarat (TDF) und Tenofoviralfenamid (TAF). LAM und ADV werden aufgrund des Risikos einer Resistenzentwicklung nicht mehr für eine Therapieeinleitung empfohlen (5;6).</p> <p>Bei HBeAg-positiver chronischer Hepatitis B kann nach vier Jahren erfolgreicher Behandlung ein Auslassversuch erfolgen; das Risiko eines Rezidivs mit einer HBeAg-negativen Variante liegt aber bei über 30 %. Nach heutigem Kenntnisstand müssen HBeAg-negative Virusvarianten lebenslang behandelt werden (5).</p> <p>Unter der Behandlung mit TDF kommt es bei ca. 30 % der Patienten zu einem Abfall der geschätzten glomerulären Filtrationsrate („estimated glomerular filtration rate“, eGFR), etwa 2–3 % entwickeln eine chronische Niereninsuffizienz mit einer eGFR unter 60 ml/min (7).</p> <p>Veränderungen im Kalzium/Phosphat/Vitamin-D-Stoffwechsel werden bei ca. jedem siebten Patienten unter TDF beobachtet. Konsekutiv finden sich Veränderungen der Knochendichte. Eine statistisch signifikant erhöhte Rate an osteoporotischen Frakturen (z. B. der Hüfte)</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ist aber nicht belegt (8).</p> <p>Tenofoviralfenamid (Vemlidy®) wurde im Januar 2017 zur Behandlung chronischer Hepatitis B bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren, mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) zugelassen (9).</p> <p>Bei Tenofoviralfenamid handelt es sich um ein Phosphonamidat-Prodrug von Tenofovir (2'-Desoxyadenosinmonophosphat-Analogon). Der Substanzeintritt in die primären Hepatozyten erfolgt durch passive Diffusion sowie über die hepatischen Aufnahmetransporter OATP1B1 und OATP1B3. In den Hepatozyten wird sie durch das Enzym Carboxylesterase 1, in den mononukleären Zellen des peripheren Blutes durch die Serinprotease Cathepsin A, zunächst zu Tenofovir hydrolysiert. Anschließend wird Tenofovir zum pharmakologisch aktiven Metaboliten Tenofovirdiphosphat phosphoryliert. Tenofovirdiphosphat wird durch die viruseigene reverse Transkriptase in die virale DNA eingebaut und führt einen DNA-Kettenabbruch herbei. Dadurch wird die Virusreplikation gehemmt (10). Tenofovir wirkt spezifisch auf das HBV und das humane Immundefizienzvirus (HIV-1 und HIV-2) (9).</p> <p>Tenofoviralfenamid (TAF) wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen mit HIV-1-Infektion eingesetzt (11-13).</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
IQWiG Dossierbewertung, S. 9	<p><u>Fragestellung der Dossierbewertung</u></p> <p>Die Fragestellung war die Bewertung des Zusatznutzens von TAF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) zur Behandlung der chronischen Hepatitis-B-Infektion.</p> <p>Aus der Festlegung der ZVT des G-BA ergaben sich vier Fragestellungen zur Bewertung des Zusatznutzens von TAF in folgenden Patientengruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • therapienaive Erwachsene • therapieerfahrene Erwachsene • therapienaive Jugendliche ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg • therapieerfahrene Jugendliche ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg 	Die Fragestellungen entsprechen den im Beschluss betrachteten Patientengruppen.									
IQWiG Dossierbewertung S. 3; Dossier pU, Modul 4A, S. 19	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Der G-BA hat für das Verfahren der frühen Nutzenbewertung von TAF folgende ZVT festgelegt:</p> <table border="1" data-bbox="295 1193 1234 1394"> <thead> <tr> <th>Fragestellung</th> <th>Indikation</th> <th>ZVT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>therapienaive Erwachsene</td> <td>(PEG-)Interferon alfa-2a ((PEG-)IFN) oder Tenofoviridisoproxil(fumarat) oder Entecavir</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>therapieerfahrene Erwachsene</td> <td>patientenindividuelle antivirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig</td> </tr> </tbody> </table>	Fragestellung	Indikation	ZVT	1	therapienaive Erwachsene	(PEG-)Interferon alfa-2a ((PEG-)IFN) oder Tenofoviridisoproxil(fumarat) oder Entecavir	2	therapieerfahrene Erwachsene	patientenindividuelle antivirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig	
Fragestellung	Indikation	ZVT									
1	therapienaive Erwachsene	(PEG-)Interferon alfa-2a ((PEG-)IFN) oder Tenofoviridisoproxil(fumarat) oder Entecavir									
2	therapieerfahrene Erwachsene	patientenindividuelle antivirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig									

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
<p>Dossier pU, Modul 4A, S. 31</p> <p>Dossier pU Modul 4A, S. 31 ff.</p> <p>IQWiG Dossierbewertung S. 15 ff.</p>	<table border="1" data-bbox="295 373 1234 529"> <tr> <td></td> <td></td> <td>einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>therapienaive Jugendliche*</td> <td>Tenofoviridisoproxil(fumarat) oder Entecavir</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>therapieerfahrene Jugendliche*</td> <td>Tenofoviridisoproxil(fumarat)</td> </tr> </table> <p>*ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) folgt der vom G-BA für die vorbehandelte erwachsene Teilpopulation festgelegten ZVT der patientenindividuellen Therapie, definiert aber die Teilpopulation therapieerfahrene Patienten als oral antiviral vorbehandelte, erwachsene Patienten und schließt dadurch Patienten mit einer Vortherapie mit (PEG-)IFN aus.</p> <p>Dieses Vorgehen begründet der pU damit, dass aus medizinischer Sicht gerade die Vorbehandlung mit NA für die weitere Therapieauswahl, z. B. aufgrund von Resistenzbildung, von entscheidender Bedeutung ist. Als Begründung dafür führt der pU die Unterscheidung nach einer Vorbehandlung mit NA, jedoch nicht nach einer Vorbehandlung mit (PEG-)IFN in den Leitlinien der European Association for the Study of the Liver (EASL) und der WHO sowie der Fachinformation von ETV an.</p> <p>Des Weiteren wird der Anteil der mit (PEG-)IFN vorbehandelten Patienten in Deutschland mit 0,2 % vom pU als vernachlässigbar eingestuft, da er davon ausgeht, dass der Anteil der therapieerfahrenen Patienten nahezu dem Anteil der oral antiviral vorbehandelten Patienten entspricht. Gleiches gilt aus Sicht des pU auch für die terapienaiven Patienten, die als <u>oral</u> antiviral nicht vorbehandelte Patienten eingestuft werden.</p> <p>Die AkdÄ stimmt der Einschätzung des IQWiG zu, dass die Bildung der Teilpopulationen durch den pU nicht sachgerecht ist und</p>			einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen	3	therapienaive Jugendliche*	Tenofoviridisoproxil(fumarat) oder Entecavir	4	therapieerfahrene Jugendliche*	Tenofoviridisoproxil(fumarat)	<p>Das Vorgehen bei der Bildung der Teilpopulationen, ist grundsätzlich für die Einschätzung des Zusatznutzens relevant. Da die festgestellte selektive Zurverfügungstellung und inadäquate Aufbereitung der Daten und die daraus resultierende inhaltliche Unvollständigkeit eine weitergehende Bewertung jedoch verhindert, wird auf diese nicht näher eingegangen. Im Besonderen ist die nicht nachvollziehbare selektive Darstellung der unerwünschten Ereignisse hervorzuheben, insbesondere da der pharmazeutische Unternehmer seine Begründung des Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen</p>
		einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen									
3	therapienaive Jugendliche*	Tenofoviridisoproxil(fumarat) oder Entecavir									
4	therapieerfahrene Jugendliche*	Tenofoviridisoproxil(fumarat)									

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	fälschlicherweise eine Zuordnung von Patienten mit gegenteiligem Vorbehandlungsstatus auf die Teilpopulationen erfolgt ist und Patienten mit (PEG)INF-Vorbehandlung der therapienaiven Population zugeordnet wurden.	Vergleichstherapie vorwiegend auf diese Endpunkte stützt.
IQWiG Dossier- bewertung S. 11 ff. Dossier pU, Modul 4A, S. 59 ff.	<p><u>Eingeschlossene Studien</u></p> <p>Fragestellung 1 und Fragestellung 2</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von TAF bei therapienaiven Erwachsenen (Fragestellung 1) und bei therapieerfahrenen Erwachsenen (Fragestellung 2) mit chronischer Hepatitis-B-Infektion reicht der pU zwei Studien ein: GS-US-320-0108 (kurz: GS 108, (14)) und GS-US-320-0110 (kurz: GS 110, (15)).</p> <p>Beide Studien, GS 108 und GS 110, sind multizentrische, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Studien zum Vergleich von TAF mit TDF, die noch nicht abgeschlossen sind. Eingeschlossen wurden Erwachsene mit einer HBeAg-negativen (GS 108) bzw. HbeAg-positiven (GS 110) chronischen HBV-Infektion. Die Patienten waren entweder therapienaiv oder therapieerfahren bezüglich der antiviralen Therapie der HBV-Infektion und hatten eine Viruslast zum Zeitpunkt des Screenings von mindestens 2×10^4 IE/ml HBV-DNA sowie einen erhöhten Alanin-Aminotransferase(ALT)-Plasmaspiegel (bei Männern > 60 U/l, bei Frauen > 38 U/l.).</p> <p>Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis von 2:1 stratifiziert nach dem Plasmaspiegel der HBV-DNA (< 107 IE/ml vs. ≥ 107 bis < 108 IE/ml vs.</p>	Die vorgelegten Daten der randomisierten, doppelblinden und multizentrischen klinischen Studien GS108 und GS110 wurden bei der Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 21–22; Dossier pU, Modul 4A, S. 61 ff.</p>	<p>≥ 108 IE/ml in Studie GS 108 bzw. < 108 IE/ml vs. ≥ 108 IE/ml in Studie GS 110) und nach dem Therapiestatus (oral vorbehandelt vs. unvorbehandelt).</p> <p>Im Fall einer oral antiviralen Vorbehandlung mit einer Dauer von weniger als zwölf Wochen wurden die Patienten als „oral antiviral unvorbehandelt“ eingestuft. Im TAF-Arm beider Studien wurde die tägliche Dosis von 25 mg TAF oral verabreicht, im TDF-Arm eine tägliche Dosis von 300 mg TDF oral sowie jeweils ein entsprechendes Placebo.</p> <p>Die doppelblinde Behandlungsphase wurde von ursprünglich 48 Wochen (GS 108) bzw. 96 Wochen (GS 110) durch Protokollergänzungen für beide Studien auf 144 Wochen verlängert. Anschließend erfolgte die offene Extensionsphase, in der alle Patienten TAF für 240 Wochen erhalten.</p> <p>Fragestellung 3 und Fragestellung 4</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von TAF bei therapie-naiven (Fragestellung 3) bzw. therapieerfahrenen (Fragestellung 4) Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg legte der pU keine Daten vor.</p>	<p>Für die Patientenpopulationen c) und d) wurden keine Ergebnisse aus klinischen Studien für die Nutzenbewertung vorgelegt. In der Recherche des pharmazeutischen Unternehmers konnte keine relevanten Studien identifiziert werden, so dass keine Möglichkeit eines Vergleiches gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht. Es lassen sich keine Aussagen zu einem Zusatznutzen ableiten.</p>
	<p><u>Kritik am Studiendesign</u></p> <p>Die Studien zum Vergleich von TDF und TAF sind als Nichtunterlegenheitsstudien konzipiert. Durch das Studiendesign wird vorbestimmt, dass nur eine bessere Verträglichkeit, nicht aber eine bessere Wirksamkeit belegt werden und einen Zusatznutzen begründen könnte.</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung</p>	<p><u>Endpunkte</u></p> <p>Der pU berücksichtigt folgende Endpunkte:</p>	<p>Die Betrachtung patientenrelevanter Endpunkte bzw. Endpunktkategorien ist grundsätzlich für die Einschätzung</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S. 26; Dossier pU, Modul 4A, S. 20, 86 ff.</p> <p>IQWiG Dossier- bewertung S. 26</p> <p>IQWiG Dossier- bewertung S. 13 ff.</p>	<p>Wirksamkeitsendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • virologisches Ansprechen (HBV-DNA < 29 IE/ml) • biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung) • serologisches Ansprechen (HBeAg-Verlust und Serokonversion) • gesundheitsbezogene Lebensqualität, z. B. anhand Short Form 36 Gesundheitsfragebogen (SF-36) und/oder EuroQol-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen (EQ-5D) <p>Sicherheitsendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • unerwünschte Ereignisse (UE) <ul style="list-style-type: none"> ○ Mortalität ○ Gesamtrate der UE ○ schwerwiegende UE ○ UE Grad 3–4 ○ Therapieabbrüche aufgrund UE • UE von besonderem Interesse <p>Da aus Sicht des IQWiG keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens durch den pU vorgelegt wurden, verzichtet das IQWiG auf die Kommentierung der herangezogenen Endpunkte. Der Kritik des IQWiG bezüglich der Fokussierung der Untersuchungen des Schadens von TAF auf Nierenfunktion (Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)) und Knochenstoffwechsel (Veränderungen der</p>	<p>des Zusatznutzens relevant. Da die festgestellte selektive Zurverfügungstellung und inadäquate Aufbereitung der Daten und die daraus resultierende inhaltliche Unvollständigkeit eine weitergehende Bewertung jedoch verhindert, wird auf diese nicht näher eingegangen. Im Besonderen ist die nicht nachvollziehbare selektive Darstellung der unerwünschten Ereignisse hervorzuheben, insbesondere da der pharmazeutische Unternehmer seine Begründung des Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorwiegend auf diese Endpunkte stützt.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Knochendichte/Frakturen) durch den pU stimmt die AkdÄ zu.</p> <p>Die aufgeführten Surrogatendpunkte sind für eine Vorhersage eines langfristigen klinischen Effektes nicht geeignet. Die Verschlechterung der Kreatinin-Clearance mit der verwendeten Methode (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach Cockcroft-Gault, eGFR_{CG}) lässt aus Sicht der AkdÄ nur eine Beurteilung der aktuellen Nierenfunktion, nicht aber eine Aussage über die Entwicklung einer zukünftigen dauerhaften Beeinträchtigung der Nierenfunktion zu. Die beobachtete geringe Abnahme der Knochendichte ist ungeeignet, die zukünftige Frakturrate als klinisch relevanten Endpunkt vorherzusagen.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ fehlt die Untersuchung der klinisch relevanten Fragestellung: Hat TAF einen Zusatznutzen bezüglich der klinisch relevanten Endpunkte „Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz“ und „Frakturrate“ bei Patienten, die ein erhöhtes Risiko für Nierenfunktionsstörung oder Osteoporose tragen oder hieran manifest erkrankt sind, und bei denen aufgrund einer LAM-Vorbehandlung eine Therapie mit ETV nicht günstig ist? Die vorliegenden Studien lassen diese Frage unbeantwortet. Zwar werden die Nierenfunktion und der Knochenstoffwechsel durch TAF weniger beeinträchtigt als durch TDF. Die definierten Surrogatendpunkte sind aber nicht geeignet, um eine verlässliche Langzeitprognose bezüglich klinisch relevanter Nierenfunktionsstörungen oder Knochenbrüchen zu geben. Der pU betrachtet die Endpunkte „Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)“ sowie „Veränderungen der Knochendichte/Frakturen“ in verschiedenen Operationalisierungen. Statistisch signifikante Ergebnisse</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zeigen sich jedoch ausschließlich bei den Surrogatendpunkten „Veränderung der eGFR_{CG}“ und „Veränderung der Knochendichte“, während die patientenrelevanten Operationalisierungen (z. B. Knochenfrakturen) kein statistisch signifikantes Ergebnis zeigen.</p> <p>Die vom pU vorgelegten Nachweise sind nicht geeignet, die Validität dieser Surrogatendpunkte zu belegen. Es ist nicht erwiesen, dass die Einschränkungen des e-GFR_{CG} progredient sind (stabil auf unterschiedlichem Niveau ist aus den bisherigen Daten gleichermäßen möglich).</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ müssen die Sicherheitsprofile von TDF und TAF hinsichtlich Unterschiede bei den UE detaillierter evaluiert werden. Die vorgelegten Daten sind nicht ausreichend, um solche Unterschiede zu belegen. Die Unterschiede bezüglich neurologischer UE zuungunsten von TAF, auf die das IQWiG hinweist, müssen in diese Betrachtung miteinbezogen werden. Ergänzend hinzuweisen ist auch auf die Veränderungen des Fettstoffwechsels, die bezüglich kardiovaskulärer Folgewirkung bei einer über Jahrzehnte durchzuführenden Behandlung durchaus Relevanz erlangen können, insbesondere auch weil es aktuelle Hinweise auf einen möglicherweise kardioprotektiven Effekt von TDF gibt (16).</p>	
	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Die beiden vom pU vorgelegten Studien sind Nichtunterlegenheitsstudien. Studienbedingt kann damit allenfalls</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung S. 14–15	<p>bessere Verträglichkeit nicht aber bessere Wirksamkeit gezeigt werden. Beansprucht wird vom pU eine bessere Verträglichkeit von TAF gegenüber TDF bzgl. Nieren- und Knochenschäden auf Basis von signifikanten Unterschieden bei den Surrogatendpunkten der berechneten glomerulären Filtrationsrate und der gemessenen Knochendichte.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ sind diese bezüglich der relevanten klinischen Endpunkte „chronische Niereninsuffizienz“ und „Rate osteoporotischer Frakturen“ nicht validierten Surrogatparameter ungeeignet, einen geringeren Schaden von TAF gegenüber TDF zu belegen.</p> <p>Zudem würden die Unterschiede bezüglich neurologischer UE zuungunsten von TAF, auf die das IQWiG hinweist, einem Zusatznutzen wegen geringerer Nieren- und Knochenschäden möglicherweise entgegenstehen und könnten diesen aufheben oder überkompensieren. Insbesondere auch weil Ergebnisse aus der frühen Nutzenbewertung einer TAF enthaltenden Wirkstoffkombination zur Therapie von Patientinnen und Patienten mit HIV einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten der Wirkstoffkombination mit TAF im Vergleich zu einer Wirkstoffkombination mit TDF für den Endpunkt „Erkrankungen des Nervensystems“ gezeigt haben.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist der Zusatznutzen von TAF gegenüber der ZVT zur Behandlung der chronischen Hepatitis-B-Infektion bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) in allen definierten Patientengruppen (Fragestellungen 1–4) nicht belegt.</p>	<p>Die festgestellte selektive Zurverfügungstellung und inadäquate Aufbereitung der Daten und die daraus resultierende inhaltliche Unvollständigkeit eine verhindert weitergehende Bewertung der vorgelegten Studien.</p>
	<p>Fazit</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist der Zusatznutzen von TAF gegenüber der ZVT</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zur Behandlung der chronischen Hepatitis-B-Infektion nicht belegt.	

Literaturverzeichnis

1. Robert Koch-Institut (RKI): Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2015:
http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/Jahrbuch_2015.pdf?__blob=publicationFile
(letzter Zugriff: 17. Juli 2017). Berlin, 1. März 2016.
2.
http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HepatitisB.html#doc2390050bodyText6. Letzter Zugriff: 17. Juli 2017.
3. Croagh CM, Lubel JS: Natural history of chronic hepatitis B: phases in a complex relationship. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 10395-10404.
4. World Health Organization (WHO): Global hepatitis report. Genf, Stand: 2017.
5. European Association for the Study of the Liver (EASL): EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017; 67: 370-398.
6. Aktualisierung der S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion Prophylaxis, Diagnosis and Therapy of Hepatitis B Virus Infection – The German Guideline (Leitlinie wird z. Z. überprüft) AWMF, AWMF-Register-Nr.: 021/011, Berlin 2011.
7. Lapidula G, Bernasconi DP, Casari S et al.: Risk of chronic kidney disease among patients developing mild renal impairment during tenofovir-containing antiretroviral treatment. *PLoS One* 2016; 11: e0162320.
8. Saeedi R, Mojebi-Mogharar A, Sandhu SK et al.: Lamivudine, Entecavir, or Tenofovir treatment of hepatitis B infection: Effects on calcium, phosphate, FGF23 and indicators of bone metabolism. *Ann Hepatol* 2017; 16: 207-214.
9. Gilead Sciences International Ltd.: Fachinformation "Vemlidy® 25 mg Filmtabletten". Stand: Januar 2017.
10. Birkus G, Bam RA, Willkom M et al.: Intracellular activation of Tenofovir alafenamide and the effect of viral and host protease inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 60: 316-322.
11. Gilead Sciences GmbH: Fachinformation "Descovy® 200 mg/10 mg Filmtabletten; Descovy® 200 mg/25 mg Filmtabletten". Stand: März 2017.
12. Gilead Sciences GmbH: Fachinformation "Genvoya® 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg Filmtabletten". Stand: März 2017.
13. Gilead Sciences International Ltd.: Fachinformation "Odefsey® 200 mg/25 mg/25 mg Filmtabletten". Stand: März 2017.
14. Buti M, Gane E, Seto WK et al.: Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016; 1: 196-206.
15. Chan HL, Fung S, Seto WK et al.: Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016; 1: 185-195.
16. Chen R, Scherzer R, Hsue PY et al.: Association of Tenofovir use with risk of incident heart failure in HIV-infected patients. *J Am Heart Assoc* 2017; 6.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Tenofoviralafenamid

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 7. August 2017

von 14.32 Uhr bis 15.08 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Gilead Sciences GmbH:**

Frau Dransfeld
Frau Dr. Hüging
Herr Kandlbinder
Frau Witt

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e. V. (dagnä):**

Herr Dr. Christensen

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband forschender Arzneimittelhersteller (vfa):**

Herr Schraishuhn
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 14.32 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlich willkommen. Entschuldigung für die kleine Verspätung und dafür, dass Sie eben noch einmal hinausgeworfen worden sind, obwohl Sie hereingebeten worden waren; aber das war ein kleines organisatorisches Missgeschick. Mündliche Anhörung im schriftlichen Stellungnahmeverfahren, Basis Dossierbewertung IQWiG vom 29. Juni 2017, jetzt in relativ überschaubarer Zusammensetzung im Gegensatz zur vorherigen Anhörung. Stellung genommen haben Gilead als pharmazeutischer Unternehmer, dann die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, dann die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten und der Berufsverband Niedergelassener Gastroenterologen, dann die Arbeitsgemeinschaft niedergelassene Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter und der Verband der Forschenden Arzneimittelhersteller.

Wie üblich muss ich zuerst die Anwesenheit für das Protokoll feststellen: Wir haben für Gilead Herrn Kandlbinder da, Frau Dransfeld – jawohl, dann Frau Dr. Hüging – auch da, und Frau Witt – auch da, dann haben wir Herr Dr. Christensen – seien Sie erneut herzlich begrüßt –, und dann haben wir für den vfa wieder die Herren Schraishuhn und Dr. Werner – auch beide da. Alle Anwesenden sind damit aufgerufen worden. Üblicher geschäftsleitender Hinweis: Wortprotokoll, Mikrofon benutzen, Namen nennen usw.

Wir haben es hier mit einer Zulassung zu tun, die sich auf Erwachsene und Jugendliche ab zwölf Jahre und mit einem Körpergewicht von mindestens 25 Kilogramm bezieht. Wir hatten schon einmal eine Bewertung des Wirkstoffs, bezogen auf die Indikation HIV, sodass wir uns erneut jetzt in anderem Anwendungsgebiet mit diesem Wirkstoff beschäftigen. Bevor ich dem pharmazeutischen Unternehmer das Wort zur Einführung gebe, nenne ich zwei Dinge, die ich gerne adressieren würde: Wir sollten uns kurz unterhalten über die Zuordnung von Patienten mit Interferonvorbehandlung, also die oral nichtvorbehandelten versus die Population der nichtvorbehandelten Patienten und dann über die Frage des Nutzens bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen; dazu fehlt eine separate Ausführung im Dossier. Es wäre ganz wichtig, wenn wir darüber noch ein paar Takte reden würden. Das aber nur als einige von anderen Punkten, die für Sie möglicherweise relevant sind; der pU hat die Möglichkeit, vorzutragen. Wer macht das? – Herr Kandlbinder, bitte schön.

Herr Kandlbinder (Gilead): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Wir sprechen heute ja in diesem Gremium nun zum vierten Mal bereits über dieselbe Substanz mit dem Namen Tenofovirafenamid, kurz TAF genannt. Sie hatten es gesagt, Herr Hecken, bislang haben wir im Indikationsgebiet HIV darüber gesprochen, heute erstmals im Bereich Hepatitis B. Die Substanz als solche ist also nicht mehr neu, sondern aus dem HIV-Bereich gut bekannt, sehr gut untersucht und bereits mehrmals vom G-BA im Nutzen bewertet. Neu hingegen ist eben die Indikation von TAF im Indikationsgebiet Hepatitis B. Dort stellt TAF sogar seit knapp zehn Jahren die erste Innovation in diesem Indikationsbereich dar. Gerade vor diesem Hintergrund, dass das IQWiG und der G-BA sich schon mehrmals mit dieser Substanz beschäftigt haben, ist es für uns absolut nicht nachvollziehbar, dass sich das IQWiG in seiner aktuellen Nutzenbewertung mit voller Wucht und aus unserer Sicht völlig unverhältnismäßig auf eine vermeintliche Unvollständigkeit der

vorgelegten Daten stürzt und die Kürzung von Tabellen als Zurückhaltung relevanter Daten unterstellt, ohne jedoch unser gewähltes Vorgehen im Gesamtkontext zu berücksichtigen.

Unser Vorgehen bei der Auswahl und Darstellung der Sicherheitsendpunkte in diesem als auch in den zurückliegenden Nutzendossiers beruht gleichermaßen immer auf den sehr gut beschriebenen Sicherheitsprofilen der beiden zu vergleichenden Substanzen TAF und TDF. Wir sprechen hier ja über zwei Prodrugs der gleichen Wirksubstanz, die bereits seit 15 Jahren bekannt ist. Dieses Vorgehen ist auch völlig normal und üblich, und wir haben in allen anderen Verfahren vor dem G-BA das Gleiche gemacht und damit auch mit den drei vorangegangenen Verfahren zu den TAF-Dossiers. Unsere Vorgehensweise haben wir natürlich im Dossier dann entsprechend begründet. Warum diese Vorgehensweise auch gerade bei diesem Vergleich – TAF und TDF – sinnvoll ist, bestätigen die Daten, die wir nun nach der IQWiG-Kritik in die Stellungnahme eingebracht haben. Außerhalb von Nieren und Knochen zeigt sich kein einziger patientenrelevanter Unterschied im Sicherheitsprofil; genau das kennen wir bereits aus allen Vorgängerverfahren mit den TAF-Dossiers. Deshalb wundert uns auch diese doch sehr starke Kritik des IQWiG an dieser Stelle.

Des Weiteren kritisiert das IQWiG die von der Festlegung des G-BA abweichende Definition der Teilpopulation nach Behandlungsstatus. Auch hier ist die Art und Weise, wie kritisiert wird, unverhältnismäßig. Nicht nur, dass die von uns umgesetzte Definition der Population medizinisch absolut sinnvoll ist, sondern die Kritik des IQWiG ist auch deshalb in keiner Weise nachvollziehbar, weil die abweichende Definition der Teilpopulationen die Bewertungsergebnisse des IQWiG schlussendlich überhaupt nicht verändern. Insofern: Warum kritisiert man dann, wenn die Ergebnisse sich nicht verändern? Das ist für uns die große Frage. Egal, wie man es nimmt, mit oder ohne Kritik: Alles bleibt gleich.

Einzelne Kritikpunkte zum Beispiel, was die Darstellung der Stratifizierung betrifft, sind sicherlich berechtigt, und die Akzeptanz von Surrogatparametern ist grundsätzlich weiterhin strittig; das ist uns auch bekannt. Insgesamt ist die Kritik des IQWiG hinsichtlich ihrer Verhältnismäßigkeit in weiten Teilen nicht mehr nachvollziehbar. Hier wurden Punkte, die in anderen Nutzenbewertungen neutral oder gar nicht kommentiert wurden, mit einer Vehemenz attackiert, die uns wirklich erstaunt. Wir sind wirklich immer bereit, uns der fachlichen Diskussion zu stellen, und dies haben wir auch während der vielen Verfahren, die wir hier in diesem Gremium bereits gemeinsam gestaltet haben, eindeutig bewiesen. Wir würden uns deshalb wirklich wünschen, dass man konsistent auf sachlich angemessener Art miteinander diskutiert, und nicht derart unangemessen vorgeführt wird, wie es in diesem Dossier der Fall ist. Übrigens ist es auch aus unserer Sicht EU-weit einzigartig, was man hier in Deutschland mit der Nutzenbewertung so macht, und es ist aus unserer Sicht auch wirklich völlig unnötig.

Wenn Sie erlauben, Herr Professor Hecken, würde ich jetzt gerne an Frau Dransfeld übergeben, die die Kritikpunkte noch einmal aufgreift.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Damit wir uns fachlich auseinandersetzen können.

Herr Kandlbinder (Gilead): Genau.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, darum hätte ich Sie ansonsten auch gebeten. – Bitte schön, Frau Dransfeld.

Frau Dransfeld (Gilead): Schönen guten Tag, auch von meiner Seite vielen Dank! Ich würde jetzt gerne etwas detaillierter auf die von Herrn Kandlbinder angesprochenen Punkte eingehen, konkret auf drei: zum einen die Auswahl der Sicherheitsendpunkte, sodann auf das Thema Erkrankung des Nervensystems (respektive Kopfschmerzen) und zum Dritten auf die Definition der Teilpopulation, sprich: die Patienten mit Interferonvorbehandlung.

Ich beginne mit der Auswahl der Sicherheitsendpunkte und der Begründung, warum diese unserer Auffassung nach sowohl sinnvoll als auch nachvollziehbar und ausreichend war. Die folgenden Informationen sind sicherlich teils redundant aus den vorhergehenden Verfahren, was ich zu entschuldigen bitte, aber, ich glaube, das ist relevant für den Sachverhalt. Tenofovirafenamid, kurz TAF, ist genauso wie das Tenofoviridisoproxilfumarat (TDF) ein Prodrug von Tenofovir. Tenofovir ist also in beiden Fällen die Substanz, die intrazellulär wirksam ist. TDF ist bereits seit 2002, und damit seit mittlerweile 15 Jahren für die Behandlung der HIV-Infektion zugelassen. Bis zur Verfügbarkeit von TAF war TDF der NRTI-Standard. Es wurden etwa 80 Prozent aller antiretroviral behandelten Patienten mit der Substanz TDF behandelt. Neben den vielen klinischen Daten gibt es zu TDF damit auch wirklich eine Unmenge von Kohortendaten und Real-Life-Daten; die Substanz ist also extrem gut untersucht.

Die im Grunde einzig wirklich relevanten, weil auch therapielimitierenden Nebenwirkungen sind die Nebenwirkungen an Knochen und Niere, die sich aus der Pharmakokinetik ergeben. Da würde ich jetzt gerne ganz kurz noch einmal einsteigen. TDF wird im Plasma relativ rasch hydrolysiert und liegt dann zu einem ganz großen Teil frei vor, sprich: als freies Tenofovir. Das freie Tenofovir wird jedoch leider Gottes nicht oder kaum in die eigentlichen Zielzellen, also die CD4-Zellen oder die Hepatozyten aufgenommen, dafür aber aktiv in die renalen Tubuluszellen transportiert. Da kumuliert die Substanz, ist dann mitochondrial toxisch und führt eben zu den renalen Nebenwirkungen. Der Mechanismus ist sehr gut untersucht und auch publiziert. Genau dieses renale Sicherheitsprofil war dann schlussendlich überhaupt der Grund dafür, hier ein anderes Prodrug zu entwickeln, nämlich das TAF, Tenofovirafenamid. TAF ist im Plasma stabil; entsprechend entsteht kaum freies Tenofovir und entsprechend geht auch wenig an Substanz in die renalen Tubuluszellen, denn TAF selber wird von den Tubuluszellen nicht aufgenommen. Damit sind renale Nebenwirkungen unter TAF, anders als unter TDF, im Grunde nicht mehr zu erwarten; aber es bestehen eben auch sonst keine Unterschiede, weil die eigentliche Wirksubstanz dieselbe ist.

Das beschreibt auch die europäische Zulassungsbehörde sehr klar; so steht im EPAR explizit, dass sich das Sicherheitsprofil von TAF dem von TDF, außer bei Nieren und Knochen, extrem gleicht. Das bestätigt auch die gesamte vorliegende klinische Evidenz, und das zeigt auch die klinische Realität. Wir haben das erste TAF-haltige Produkt letztes Jahr im Januar in Deutschland eingeführt; die anderen sind nach und nach gefolgt. Mittlerweile wird TAF bei nahezu 30.000 Patienten in Deutschland eingesetzt. Schlussendlich gibt es auch aus den Daten aus der klinischen Versorgung keinerlei Hinweise auf irgendwelche extrarenalen oder extraossären Unterschiede. Vor diesem Hintergrund ist es, glaube ich, nachvollziehbar, dass wir uns bei der Auswahl der Sicherheitsendpunkte sehr klar auf die Bereiche Nieren und Knochen fokussiert haben.

Zum Zweiten würde ich gerne ganz kurz auf das Thema Erkrankung des Nervensystems bzw. eigentlich Kopfschmerzen eingehen. Das Thema wurde ja auch noch einmal explizit aufgegriffen, und auch hier würde ich den Kontext gerne kurz klarstellen.

Vorweg kann man es, glaube ich, in einem Satz zusammenfassen: Die Daten sind da schlichtweg inkonsistent und zum Teil auch widersprüchlich. Richtig ist, dass es damals im Verfahren zu Descovy, ein HIV-Produkt – das ist das TAF in Kombination mit FTC – einen statistisch signifikanten Unterschied in der Systemorganklasse Erkrankung des Nervensystems gegeben hat. Getrieben war der Unterschied ausschließlich von den Kopfschmerzen, die unter TAF damals häufiger waren. Allerdings hat sich dieser Unterschied nur in der Population der vorbehandelten Patienten nach Umstellung von TDF auf TAF im Vergleich zu der Fortführung der TDF-haltigen Therapie gezeigt. Das Problem dabei ist, dass unerwünschte Ereignisse generell nach Umstellung im Rahmen einer ersten Gewöhnungsphase einfach häufiger auftreten. Das heißt, wenn man die Umstellung mit der Fortführung der bestehenden Therapie vergleicht, hat man grundsätzlich einen inneren Selektions-Bias zuungunsten der neuen Therapie gesehen. Wir haben damals mit der Stellungnahme Daten zu verschiedenen anderen Umstellungsstudien vorgelegt. Es ist egal, von welcher Substanz auf welche Substanz Sie umstellen, Sie haben am Anfang immer eine erhöhte Nebenwirkungsrate, und insbesondere Kopfschmerzen sind da eigentlich immer dabei; es gibt auch eine klare Aussage der EMA, die das bestätigt. Bei den nichtvorbehandelten Patienten hat sich damals überhaupt kein Unterschied gezeigt. Da hatten wir doppelblinde randomisierte multizentrische große Studien, wo man eigentlich erwartet hätte, wenn es da so etwas gäbe, dass sich das in diesem Studiensetting tatsächlich gezeigt hätte; dem war nicht so. Bei HIV gab es einen Unterschied bei den Vorbehandelten, keinen Unterschied bei den Nichtvorbehandelten. Die Daten – jetzt aus der Hepatitis B – sind genauso inkonsistent und zum Teil auch noch widersprüchlich. Bei den HBV-Daten zeigt sich nämlich tatsächlich bei den nichtvorbehandelten Patienten ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von TAF in der Systemorganklasse, wobei man sagen muss, dass der Unterschied nach IQWiG-Methodik nicht klinisch relevant wäre. Für Kopfschmerzen zeigt sich kein Unterschied. Bei vorbehandelten Patienten wiederum zeigt sich kein Unterschied, ganz im Gegenteil: Da zeigen sich sogar Vorteile für TAF in einer Studie. Insofern ist das komplette Bild hier wirklich sehr inkonsistent, sehr widersprüchlich, und gerade bei einer relativ unspezifischen Symptomatik wie Kopfschmerzen ist die klinische Relevanz hier sicherlich infrage zu stellen.

Wir haben mit den Stellungnahmen nun für beide Studien die 96-Wochen-Daten komplett vorlegen können, und es zeigt sich schlussendlich, wie nach der Pharmakokinetik und nach den Sicherheitsprofilen zu erwarten, außer bei Niere und Knochen kein Unterschied. Um hier noch einmal kurz auf die Unterstellung einzugehen, wir hätten hier bewusst und selektiv Daten zurückgehalten: Da zeigen sich nicht nur keine Nachteile, sondern ganz unterschiedliche Vorteile in verschiedenen Preferred Terms, aus denen wir aber auch keinen Zusatznutzen abgeleitet haben. – Soweit dazu.

Dann würde ich abschließend noch gerne kurz auf die Definition der Teilpopulationen der nichtvorbehandelten und vorbehandelten Patienten eingehen. Die Definition, die wir gewählt haben, weicht tatsächlich von der Festlegung des G-BA ab, aber mit medizinischem Grund. Vor allem ist wichtig: Am Ende ist diese Abweichung tatsächlich nicht ergebnisrelevant. Strittig sind hier die Patienten, die mit Interferon vorbehandelt wurden. Der G-BA betrachtet die Patienten als therapieerfahren; wir betrachten die Patienten als therapienaiv. Warum? Anders als die oralen HBV-Produkte wirken die Interferone rein immunmodulatorisch, das heißt, da findet nicht wirklich eine Interaktion in irgendeiner Form mit dem Virus statt. Schlussendlich, wenn man so will, ist das Virus auch nach Interferontherapie noch immer

therapienaiv. Insofern haben wir die Interferonvorbehandelten tatsächlich in die nichtvorbehandelte Population stratifiziert, was auch der Stratifizierung in den klinischen Studien entspricht.

Vor allem aber ist wichtig: Interferon wird kaum mehr eingesetzt; das zeigt sich auch in den Studien. Da wurden nämlich von den nichtvorbehandelten Patienten gerade ungefähr 6 Prozent tatsächlich mit Interferon vorbehandelt. Das ist weit unter dieser 20-Prozent-Grenze, die abweichungstechnisch erlaubt ist, und insofern haben diese 6 Prozent Vorbehandlung keinen Einfluss auf das Ergebnis. Bei den Daten zu den vorbehandelten Patienten kratzt es tatsächlich in dem einen oder anderen Arm an den 20 Prozent; aber die waren ja nach Auffassung des IQWiG sowieso nicht nutzenbewertungsrelevant, weil die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt wurde. Daher auch die Aussage: Am Ende macht es keinen Unterschied. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Herr Kandlbinder, Sie sprechen hier von einer vermeintlichen Unvollständigkeit. Das ist für mich überhaupt nicht nachvollziehbar. Die Daten zu den unerwünschten Ereignissen, die Tabellen, in denen Sie standardmäßig unerwünschte Ereignisse der Studie nach SOC und Preferred Term auswerten, sind objektiv unvollständig. Wir haben Ihnen ein Beispiel im Bericht vorgelegt, das war eine Tabelle, die für diese Konstellation 38 Seiten umfasst, und Sie haben 3 vorgelegt; das ist unvollständig. Sie haben ja nach Ihren Worten jetzt den vollständigen Tabellensatz vorgelegt. Wir sehen, welchen Umfang diese Unvollständigkeit hat, im Dossier waren etwa 300 Seiten Tabellen enthalten, jetzt haben Sie mehr als 1.600 Seiten; das heißt, Sie haben lediglich 20 Prozent der Tabellen für die Auswertungen vorgelegt. Das würde ich als unvollständig bezeichnen. Sie haben jetzt auch mehrmals angebracht, dass, egal auf welche Daten man draufschaut, immer das Gleiche herauskommt. Das mag ja sein, aber das müssten wir überprüfen. Der Charme der evidenzbasierten Medizin ist ja, dass wir uns nicht auf Behauptungen und irgendwelche Vermutungen beziehen, sondern dass wir gemeinsam auf Daten schauen und dann diskutieren, was diese Daten uns sagen. Das können wir natürlich nur, wenn Sie die Daten auch vorlegen, und Sie haben die Daten nicht vorgelegt. Es mag sein, wie Sie hier vorbringen, dass die Auswahl Ihrer Sicherheitspunkte sinnvoll ist; sie ist aber auf keinen Fall nachvollziehbar für uns, wenn wir die Daten nicht haben, und damit sind die Daten auch nicht ausreichend; da besteht für mich überhaupt kein Zweifel: Ich kann daher Ihr Unverständnis selbst wiederum überhaupt nicht verstehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu Stellung nehmen? – Frau Dransfeld, bitte schön.

Frau Dransfeld (Gilead): Zum einen ist es so, dass Ihnen die klinischen Studienberichte natürlich vollständig vorgelegen haben, und aus den klinischen Studienberichten allein ist ja schon sehr klar ersichtlich – da wurde auf SOC-Ebene ausgewertet, die häufigsten PTs sind ausgewertet, nicht nach einzelnen Teilpopulationen, das ist richtig –, aber da zeigt sich schon deutlich, dass hier keine Unterschiede sind. Noch einmal die UE-Auswahl: Ich glaube, es muss schlichtweg eine Auswahl getroffen werden. Das IQWiG hat andere Selektionskriterien, als wir sie jetzt hier vorgebracht haben, das hat aber nichts mit Unvollständigkeit zu tun, sondern Sie werten ja auch nur bestimmte Endpunkte aus, und Ihre

Selektionskriterien sind andere. Schlussendlich ist, glaube ich, jede Auswahlmethodik in irgendeiner Form angreifbar, es sei denn, man wollte jede SOC, jeden Preferred Term, und dann hätte man, glaube ich, ein 5.000-Seiten-Dossier.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wieseler. – Und dann beenden wir die Diskussion über die Vollständigkeit.

Frau Dr. Wieseler: Okay. – Es ist richtig, dass der Studienbericht im Dossier vorliegt; das ist die Gesamtpopulation, nicht die Teilpopulation, die wir auswerten wollen, die auch Sie auswerten wollen. Es ist ein absoluter Standard, die Daten nach SOC und Preferred Term auszuwerten und genau diese Daten dann zu sichten, um – nach welchen Kriterien auch immer – zu einer Auswahl zu kommen. Diese Auswahl kann man dann diskutieren, die kann man aber nicht diskutieren, wenn Sie nur Teile dieser Tabellen vorlegen. Sie machen eine Auswahl und geben uns und auch dem Ausschuss nicht die Möglichkeit, Ihre Auswahl zu überprüfen. Wir müssen das glauben; Glauben gehört nicht zur Methodik der evidenzbasierten Medizin. Wir haben keine Möglichkeit, die Bewertung vorzunehmen, wenn Sie hier nicht die vollständigen Tabellen vorlegen. Das ist auch keine unbillige Härte, das ist eine absolute Standardauswertung; die haben Sie ja, wie gesagt, für den Studienbericht auch vorgelegt. Sie hätten also ausschließlich hier die vollständige Standardauswertung vorlegen müssen, und dann hätten wir Ihre Auswahl bewerten können. So können wir das nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Nun haben wir die Standpunkte ausgetauscht. Damit kommen wir zu den Fragestellungen, die ich eingangs erwähnt habe: Sie haben dargestellt, dass Interferonvorbehandlung für Sie kein relevantes Kriterium mehr sei, weil das eben nur eine ganz kleine Patientenpopulation betrifft, da uns zum zweiten Mal für heute das Methodenpapier des IQWiG um die 20-Prozent-Grenze begegnet, sodass Sie sagen: Die kann man dann außen vorlassen. Für mich ist die Frage, die sich stellt: Die Studien zum Vergleich von TDF und TAF sind ja als Nichtunterlegenheitsstudien konzipiert. Dadurch wird eigentlich von vornherein vorbestimmt, dass nur bessere Verträglichkeit, nicht aber bessere Wirksamkeit belegt werden kann – das kann ja nicht sein in der Nichtunterlegenheitsstudie –, und ein Zusatznutzen theoretisch daraus ableitbar wäre, während die Fragestellung, die für uns, glaube ich, die interessante ist oder noch wesentlich interessanter als der Aspekt, ob unerwünschte Ereignisse verringert werden, lautet: Hat TAF einen Zusatznutzen bezüglich der Endpunkteentwicklung einer Niereninsuffizienz und Frakturrate bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Nierenfunktionsstörungen bzw. Osteoporose? Da stehen wir ja relativ blank da. Da ist für mich eben jetzt wirklich der Punkt: Reicht da überhaupt die Konzeption einer Nichtunterlegenheitsstudie aus mit den Limitationen, die wir jetzt hier haben, mit den bislang jedenfalls aus unserer Sicht – insofern steht das IQWiG da gar nicht allein – unvollständigen Datensätzen? Reicht das, um auf dieser Basis eine Bewertung vornehmen zu können? Darüber sollten wir ja vielleicht noch einmal sprechen. – Herr Dr. Rodewyk, Sie hatten sich auch gemeldet.

Herr Dr. Rodewyk: Eine Frage an Herrn Christensen: Wenn ich eine HIV-Therapie mache, ist das ja eine lebenslange Therapie. Wenn ich dabei eine Therapie mache, die eine Osteoporose anschubsen könnte, kann das ein Problem machen. Eine Therapie, die ich bei einer Hepatitis B über sechs bis zwölf Monate mache, selbst wenn es eine Osteoporose

machen würde, würde normalerweise nach Ende der Therapie bei den doch relativ in der Regel etwas jüngeren Leuten kein großes Problem darstellen. Oder sehe ich das falsch?

Herr Prof. Dr. Christensen (dagnä): Ja, Sie sehen das falsch, und zwar nicht inhaltlich, sondern es ist einfach so, dass auch eine Therapie eines Patienten mit einer chronischen Hepatitis B mit Nukleosid- oder Nukleotid-Analoga meistens eine lebenslange Therapie ist. Das muss man auch einmal ganz klar sagen. Auch zum Unterschied zur Wirksamkeit von Peginterferon – das kam ja gerade schon auf – – Es ist miteinander nicht vergleichbar. Das eine ist Peginterferon-Immunmodulation zeitlich begrenzt mit den Nachteilen, die wir kennen, was Nebenwirkungen angeht. Dazu kommt, dass es viele Patienten gibt, die nicht ansprechen. Nukleosid-, Nukleotid-Analoga-Therapien, eben mit TDF, TAF, Entecavir und anderen, bedeuten, dass Sie im Grunde genommen nur die Virusvermehrung supprimieren. Das führt dazu: dauerhaft. Das ist das Ziel der Behandlung. Das führt oft dazu, dass die Leber gesundet, die vielleicht schon Narbengewebe und/oder eben auch Entzündungen in sich trägt. Das Risiko für Leberkrebs sinkt, aber wenn Sie das Medikament wieder wegnehmen, sind die Viren natürlich nicht weg. Das heißt: Sie haben sofort wieder einen Rebound, eine nachweisbare Virämie. Die wenigsten Patienten schaffen es, unter einer solchen Therapie mit Nukleosid- oder Nukleotid-Analoga im Hintergrund gewissermaßen auch immunologisch etwas gegen das Virus so zu tun, dass sie dann auch nach Absetzen der Medikation das Virus kontrollieren; das gelingt leider sehr selten. Es sind Behandlungen über Jahre und Jahrzehnte, und dann spielen natürlich auch Niere und Knochen eine Rolle.

Herr Lack: Sechs bis zwölf Monate ist eigentlich laut Fachinfo die Dauer der Anwendung. Wenn es über zwei Jahre angewendet werden muss, das kommt zwar auch vor: Wie viele Patienten haben nach sechs bis zwölf Monaten einen Therapieerfolg?

Herr Prof. Dr. Christensen (dagnä): Es gibt keine Patienten, die nach sechs oder zwölf Monaten in der Lage sind, ohne das Medikament auszukommen; das kommt einfach nicht vor. Es sind, wie schon gesagt, jahrelange, jahrzehntelange, wahrscheinlich für die Mehrheit der Patienten lebenslange Behandlungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Die AkdÄ hat in ihrer Stellungnahme auch geschrieben, dass man frühestens nach vier Jahren einmal darüber nachdenken könnte.

Herr Prof. Dr. Christensen (dagnä): Ich glaube, man muss mit der Terminologie ganz vorsichtig sein. Hepatitis B ist durchaus komplex, und es bedeutet, dass es – ich sprach es ja schon an – einige wenige Patienten gibt, die es tatsächlich unter so einer Behandlung mit Nukleosid- oder Nukleotid-Analoga schaffen, gewissermaßen eine immunologische Kontrolle zu erreichen. Man sieht es daran, dass sich bestimmte Seromarker im Blut, bestimmte Antikörperkonstellationen ändern. In diesem Fall ist es tatsächlich möglich, bei diesen Patienten nach einer weiteren Wartezeit von sechs bis zwölf Monaten einen Auslassversuch zu machen, aber es sind die wenigsten Patienten. Es geht dabei nicht um die Therapiedauer, die vorher gelaufen ist, sondern es geht darum, dass Patienten mit einer immunologischen Kontrolle unter Nukleosid- oder Nukleotid-Analoga nach sechs bis zwölf Monaten Wartezeit in dieser Situation einen Auslassversuch starten können. Das sind die wenigsten Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Weitere Fragen?

Herr Müller: Vielleicht doch noch einmal die Rückfrage: Wie ist denn die Datenlage bei diesen Patienten zu den harten Endpunkten: Frakturrate, Niereninsuffizienz oder gerade der Niereninsuffizienz?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, ich würde auch die Frakturrate nehmen. Weil Herr Rodewyk versucht hat, untechnisch gesprochen, das wegzudiskutieren, indem er gesagt hat, die nehmen das Zeug nur ein halbes Jahr, und dann ist das ja nicht so schlimm. Nachdem, was Herr Christensen sagt, ist das ja hoch relevant. Deshalb die Frage: Gibt es dazu Daten und wenn ja, wie sehen die aus, Frau Dransfeld?

Frau Dransfeld (Gilead): Dazu gibt es leider keine Daten. Die Antwort liegt in dem, was Herr Christensen gerade gesagt hat, nämlich jahre- oder jahrzehntelange Therapie. Wir sprechen hier über Studien, die dauern – jetzt haben wir den 96-Wochen-Datenschnitt vorgelegt, der ist schlichtweg zu kurz. Insofern ist die Antwort auf Ihre Frage: Bei den harten klinischen Endpunkten wie Frakturaten, Niereninsuffizienz sieht man hier tatsächlich noch nichts, und das ist das, was einleitend gesagt wurde, das sind die gängigen Surrogatparameter, die aber hier schlichtweg nicht als harter klinischer Endpunkt durchgehen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bis heute aber, nach 96 Wochen: keine Signifikanz?

Frau Dransfeld (Gilead): Nein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wen haben wir noch? – Keiner mehr? – Herr Lack.

Herr Lack: Jetzt möchte ich doch noch einmal zur Fachinformation fragen: Also, mit der Dosierung, der Art und die Dauer der Anwendung – –, auch wenn Herr Christensen sagt: jahrelange Gabe. Wie kommt es zu dieser Äußerung in der Fachinformation, mindestens sechs bis zwölf Monate zu geben? Da muss es doch Hinweise dazu geben, dass Patienten nach sechs bis zwölf Monaten offensichtlich davon lassen können, weil das bei Dauer der Anwendung drinsteht. Wie hoch ist dieser Anteil? Herr Christensen sagt: gar keiner. Wie sind Ihre Daten nach sechs bis zwölf Monaten? – – Wie ist die durchschnittliche Behandlungsdauer, weil Sie sagen „jahrzehntelang“? Wie kommt es zu dieser Äußerung in der Fachinformation?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Hüging.

Frau Dr. Hüging (Gilead): Nur noch einmal zur Klarstellung: Es geht hier tatsächlich nicht um eine direkte Dauer der Anwendung an sich, sondern die Dauer der Anwendung nach Serokonversion unter Therapie, und das sind letztlich zwei verschiedene Geschichten. Da sind auch mittlerweile die Leitlinien sehr vorsichtig, was diesen Therapiestopp zum Teil betrifft. Sie sagen, man muss danach die Patienten noch nachverfolgen, um sicher zu sein, dass man wirklich mit der Therapie aufhören kann, und danach die Patienten erst noch eng nachbeobachten, um eben sicher zu sein, dass es nicht wieder zum Aufflammen der Infektion kommt. Letztlich ist es tatsächlich eine Kann-Empfehlung, die auch in den Leitlinien relativ vorsichtig formuliert ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Heckemann.

Herr Dr. Heckemann: Wir haben einmal die Frage: In wie viel Prozent der Fälle kommt es denn zu der Serokonversion?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Christensen oder Frau Hüging? Also AkdÄ sagt 5 Prozent, ja?

Herr Prof. Dr. Christensen (dagnä): Genau. Das ist, glaube ich, ein Prozentsatz, der das schon ganz gut wiedergibt. Wie gesagt: Hepatitis B ist leider sehr kompliziert, und es gibt leider eben auch Patienten mit unterschiedlicher Reaktion auf so eine Hepatitis-B-Infektion. Diese spezielle Patientengruppe, die Sie gerade ansprechen – das sind Patienten, die nennen wir HBe-antigen-positive Patienten –, sie haben also einen ganz bestimmten Seromarker im Blut. Wenn Sie diese Patienten behandeln, gibt es eben einen kleinen Teil – Sie sprachen es gerade schon an –, die nach einer gewissen Zeit – das sind nach einem Jahr wahrscheinlich weniger als 10 Prozent – es eben tatsächlich schaffen, dieses HBe-Antigen, diesen Seromarker, praktisch zu verlieren. Das ist ein Zeichen für eine möglicherweise immunologische Kontrolle. Man behandelt sechs bis zwölf Monate – das ist das, was Sie noch einmal in der Fachinformation angesprochen haben – nur diese spezielle Patientengruppe weiter und kann dann unter Umständen einen Auslassversuch machen. Leider ist es so, dass dieser Auslassversuch wiederum bei vielen Patienten misslingt, diese immunologische Kontrolle also dann noch nicht einmal dauerhaft ist. Wie gesagt: Das Thema ist komplex. Ich hoffe, ich habe es ausreichend dargestellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Müller.

Herr Müller: Dazu hätte ich noch einmal eine Rückfrage: Wie selektieren Sie dann die Patienten, die Sie jetzt für die Interferontherapie, wo die Konversionsdaten ja deutlich höher sind, für diese Nukleosid- oder Nukleotidtherapie wählen?

Herr Prof. Dr. Christensen (dagnä): Das ist der Vorteil oder der Nachteil, wenn man der einzige Vertreter der Fachgruppen ist. Beim Interferon ist es so, dass es bei Patienten mit bestimmten Charakteristika höhere Chancen hat, dass es wirksam ist. Das sind Patienten mit einer niedrigen Virusmenge und das sind Patienten mit erhöhten Transaminasen; diese erhöhten Leberwerte deuten gewissermaßen schon eine immunologische Bereitschaft des Patienten an, vielleicht auf so einen Immunmodulator wie Interferon auch reagieren zu können. Das ist eine Patientengruppe, die davon unter Umständen profitiert. Wir besprechen das mit den Patienten und besprechen auch Vor- und Nachteile: Auf der einen Seite eine gut verträgliche Behandlung mit einer Tablette einmal am Tag, die aber jahre- oder lebenslang läuft und auf der anderen Seite eben die nebenwirkungsreiche Behandlung mit Interferon. Wenn Patienten diese Kriterien nicht erfüllen – es gibt Patienten mit hohen Virusmengen und normalen Leberenzymen –, die haben so eine geringe Chance, auf Interferon anzusprechen, dass man das nicht macht. Die Kriterien sind in den Leitlinien auch ganz gut beschrieben, und auch in der neuen Hepatitis-B-Leitlinie wird das Interferon weiterhin auch auftauchen, und dort wird es heißen, dass man eben einen Einsatz prüfen sollte, ob das unter diesen Kriterien, die ich gerade genannt habe, möglich ist oder nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Weitere Fragen? – Bitte schön, Herr Dr. Hälbig.

Herr Dr. Hälbig: Wie groß ist denn der Anteil der Patienten, die Ihrer klinischen Einschätzung nach potenziell für Interferontherapien infrage kommen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Christensen.

Herr Prof. Dr. Christensen (dagnä): Dieser Anteil ist insbesondere dann gering, wenn man die Nebenwirkungen ins Spiel bringt. Noch einmal: Der Patient muss mitentscheiden; es sind oft Patienten, die auch arbeiten, einen Job haben, und die sich nicht leisten können, eben aufgrund von Nebenwirkungen einer solchen Behandlung auszufallen. Der Prozentsatz ist also extrem gering. Es ist schwierig, Ihnen da jetzt was Konkretes zu sagen, aber das sind deutschlandweit wirklich wenige Patienten, die da infrage kommen. Es gab in der Vergangenheit viele Studien, die ja auch gemacht worden sind, wo Interferon vor Nukleosid-Analoga oder zusammen mit ihnen oder nachher gegeben worden ist. Das ist immer sehr schwierig gewesen, diese Studien überhaupt zu rekrutieren, weil Sie einfach keine Patienten finden, die da teilnehmen wollen. Das muss man so deutlich sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen? – Ich sehe keine. – Dann können Sie noch einmal, wenn Sie möchten, kurz zusammenfassen. – Herr Kandlbinder, bitte.

Herr Kandlbinder (Gilead): Ich bin froh, dass wir uns relativ schnell von den Kritiken am Dossier und der Nutzenbewertung wegbewegt haben und uns dem Thema jetzt aus einer Versorgungssituation heraus genähert haben. TAF ist seit knapp zehn Jahren die erste Innovation in diesem Indikationsbereich, wie schon eingangs erwähnt. Insbesondere vor dem Hintergrund des verbesserten Sicherheitsprofils wird es eine wichtige neue Behandlungsoption in diesem Indikationsbereich darstellen. Wir möchten den G-BA deshalb bitten, seine Entscheidung zum Zusatznutzen, insbesondere auch vor dem Hintergrund der heutigen Diskussion, zu treffen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Das machen wir immer, sonst bräuchten wir keine Anhörung zu machen. Insofern ist das, auch wenn Frau Wieseler eben in ja doch fast seltenem Liebreiz, wobei mir nicht zusteht, den Liebreiz von Frau Wieseler zu beschreiben, vom Charme der evidenzbasierten Medizin gesprochen hat – das ist ja fast schon lyrisch-episch –, wir machen das nicht nur, weil wir dem Charme der evidenzbasierten Medizin hier frönen wollen, sondern weil wir daraus auch für die Bewertung etwas sagen wollen; wir werden das einzubeziehen haben. – Danke, dass Sie da waren. Damit ist diese Anhörung beendet.

Ende der Anhörung: 15.08 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2017-04-01-D-280 Tenofoviralfenamid

Stand: März 2017

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Tenofovir [Chronische Hepatitis B bei Erwachsenen]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Tenofovirdisoproxil
Entecavir
Adefovirdipivoxil
Telbivudin
Lamivudin
Interferon alfa-2a
Peginterferon alfa 2a
rekombinantes Interferon alfa-2b

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Es liegen keine Beschlüsse vor

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tenofoviralafenamid (fumarat)	Behandlung der chronischen Hepatitis B (CHB)-Infektion bei Erwachsenen
Tenofovirdisoproxil Viread® J05AF07	... Hepatitis-B-Infekt.: Erw. m. komp. Lebererkrank. (m. nachgew. aktiver viraler Replikat., dauerhaft erhöht. ALT-Werten im Serum u. histolog. Nachw. aktiver Entzünd. u./od. Fibrose) od. m. nachgew. Lamivudin-resistenten Hepatitis-B-Virus od. m. dekomp. Lebererkrank. Zur Behandl. chron. Hepatitis B bei Jugendl. im Alter v. 12 bis <18 J. m. komp. Lebererkrank. u. nachgew. immunaktiver Erkrank., d. h. aktiver viraler Replikat., dauerhaft erhöht. Serum-ALT-Werten u. histolog. Nachw. einer aktiven Entzünd. u./od. Fibrose.
Entecavir BARACLUDE® J05AF10	Zur Behandl. d. chron. Hepatitis-B-Virus-Infekt. (HBV) bei Erw. mit: kompens. Lebererkrank. u. nachgewies. aktiver Virusreplikation, persist. erhöhten Serumspiegeln d. ALT sowie mit einem histolog. Befund einer aktiven Entzünd. u./od. Fibrose; bei dekompens. Lebererkrank. Zur Behandl. d. chron. HBV-Infekt. bei Nukleosid-naiven Kdrn. u. Jugendl. von 2 bis < 18 J. mit kompens. Lebererkrank. u. nachgewies. akt. Virusreplikation, persist. erhöhten ALT-Serumspiegeln od. mit einem histolog. Befund einer mäßig bis schweren Entzünd. u./od. Fibrose.
Adefovirdipivoxil Hepsera® J05AF08	Behandl. d. chron. Hepatitis B b. Erw. m. komp. Lebererkrank. m. nachgewiesener aktiver Virusreplikat., kontinuierl. erhöht. Serum-Alanin-Aminotransferase-(ALT-)Werten sowie histolog. Nachweis einer aktiven Leberentzünd. u. Fibrose (d. Einleit. einer Ther. m. Hepsera sollte nur dann in Betracht gezogen werden, wenn ein alternativer antivir. Wirkst. m. einer höh. genet. Resistenz-Barriere nicht verfügbar od. nicht geeignet ist) od. m. dekomp. Lebererkrank. in Komb. m. einem zweiten Wirkst. o. Kreuzresistenz ggü. Hepsera.
Telbivudin Sebivo® J05AF11	Behandl. d. chron. Hepatitis B bei erw. Pat. mit kompensierter Lebererkrank. u. Nachweis viraler Replikation, anhaltend erhöhten Alanin-Aminotransferase-(ALT-)Spiegeln u. histolog. Nachweis einer aktiven Entzünd. u./od. Fibrose. Einleit. d. Ther. nur, wenn ein alternativer antiviraler Wirkst. m. einer höh. genet. Resistenz-Barriere nicht verfügbar od. geeign. ist.
Lamivudin Zeffix® J05AF05	Chron. Hepatitis B b. Erw. m. komp. Lebererkrank. m. Nachw. aktiver Virusreplikation, persist. Erhö. d. ALT-Werte u. histolog. Nachw. aktiver Leberentzünd. u./od. Fibrose (Einleit. d. Behandl. nur in Betracht ziehen, wenn ein alternatives antivirales AM mit einer höh. genet. Barriere ggü. Resistenzen nicht verfügbar od. dessen Anw. nicht angemessen ist.), dekomp. Lebererkrank. in Komb. mit einem 2. AM, das keine Kreuzresistenz ggü. Lamivudin aufweist.
Interferon alfa-2a Roferon®- L03AB04	... Chron., histol. nachgewiesene Hepatitis B u. C b. erwachsenen Patienten...
Peginterferon alfa 2a Pegasys	Behandl. d. chron. Hepatitis B b.: erw. Pat. m. Serum-Markern f. HBV-Replikat. (Vorhandensein v. HVB-DNA) u. HBeAg, erhöht. ALT(GPT)-Werten u. histolog. nachgew. akt. Leberentzünd. u./od. Fibrose... Chron. Hepatitis B: Zur Behandl. d. HBeAg-pos. od. HBeAg-neg. chron. Hepatitis B b. Erw. m. kompens. Lebererkrank., m. Nachweis viraler Replikation,

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

L03AB11	erhöht. GPT-Werten u. histolog. verifiz. Leberentz. u./od. -fibrose.
rekombinantes Interferon alfa-2b IntronA® L03AB05	Behandl. d. chron. Hepatitis B b.: erw. Pat. m. Serum-Markern f. HBV-Replik. (Vorhandensein v. HVB-DNA) u. HBeAg, erhöht. ALT(GPT)-Werten u. histolog. nachgew. akt. Leberentzünd. u./od. Fibrose...

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen,

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Tenofovirafenamid

[chronische Hepatitis B bei Jugendlichen ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Tabelle II. zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Nicht angezeigt.

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Es liegen keine Beschlüsse vor.

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tenofovir- alafenamid AJ05AF13 Vemlidy®	Zur Behandlung der chronischen Hepatitis B (CHB)-Infektion bei Jugendlichen (ab 12 Jahren, mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg).
Tenofovirdisoproxil J05AF07 Viread®	Hepatitis-B-Infekt.: Viread 245 mg Filmtabletten werden angewendet für die Behandlung chronischer Hepatitis B bei Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit kompensierter Lebererkrankung und nachgewiesener immunaktiver Erkrankung, d. h. aktiver viraler Replikation, dauerhaft erhöhten Serum-ALT-Werten und histologischem Nachweis einer aktiven Entzündung und/oder Fibrose.
Entecavir J05AF10 Baraclude®	Baraclude ist auch indiziert zur Behandlung der chronischen HBV-Infektion bei Nukleosid-naiven Kindern und Jugendlichen von 2 bis < 18 Jahren mit kompensierter Lebererkrankung und nachgewiesener aktiver Virusreplikation, persistierend erhöhten ALT-Serumspiegeln oder mit einem histologischen Befund einer mäßigen bis schweren Entzündung und/oder Fibrose.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen,

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

Inhalt

Systematische Recherche:.....	1
Indikation:.....	2
Zur Behandlung der chronischen Hepatitis B (CHB)-Infektion bei Erwachsenen	2
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:	2
IQWiG-Berichte/G-BA-Beschlüsse	3
Cochrane Reviews.....	3
Systematische Reviews	3
Leitlinien	33
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	48
Literatur:.....	50

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation chronische Hepatitis B durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 23.05.2016 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 630 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 24 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Indikation:

Zur Behandlung der chronischen Hepatitis B (CHB)-Infektion bei Erwachsenen

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Übersicht zVT, Tabellen „I. Zweckmäßige Vergleichstherapie“ und „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet.“

Abkürzungen:

Akdae	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
ADV	adefovir
ALT	alanine aminotransferase
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CHB	chronische hepatitis B
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
eGFR	renal function
EOF	End of follow-up
EOT	End of treatment
ETV	entecavir
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
HBsAg	hepatitis B surface antigen
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LAM	Lamivudin
LdT	Telbivudine
NA	Nucleotide Analogs
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Network Meta-Analysis
NOS	Newcastle-Ottawa Scale
PCR	polymerase chain reaction
PEG-IFNa	pegylated interferon alfa
RCT	randomized controlled trial
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TDF	Tenofovir
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

IQWiG-Berichte/G-BA-Beschlüsse

Es wurden derzeit keine relevanten G-BA-Beschlüsse/IQWiG-Berichte identifiziert

Cochrane Reviews

Es wurden derzeit keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert

Systematische Reviews

Bedre RH et al., 2016 [3]. Antiviral therapy with nucleotide/nucleoside analogues in chronic hepatitis B: A meta-analysis of prospective randomized trials	1. Fragestellung: To estimate the effect of antiviral drugs in chronic hepatitis B with compared to placebo.
	2. Methodik Population: Patients with chronisc hepatitis B Intervention: Antiviral drugs (siehe Ergebnisteil) Komparator: Placebo Endpunkte: Virological response, biochemical response, histological response, seroconversion of HBeAg, and loss of HBeAg, adverse events Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Literature search from 1990 to 2013. <u>Hinweis</u> : Search restricted only for placebo-controlled double blind or single blind study. Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 1987 patients from 10 studies. All trials contain nucleotide/nucleoside therapy as intervention treatment and placebo therapy as control treatments. Qualitätsbewertung der Studien: The heterogeneity was assessed with χ^2 and I^2 statistics. Publication bias was assessed by funnel plot. Keine weiteren Angaben zur Bewertung der Qualität der Studien.
	3. Ergebnisdarstellung <u>Wirksamkeit</u> :

	<p>Greater rates of improvement obtained in antiviral group for <i>virological response</i> [43.96 % vs. 3.15 %, RR= 0.57, 95 % CI = 0.54–0.61, p-value <0.00001], <i>biochemical response</i> [58.37 % vs. 21.87 %, RR= 0.52, 95 % CI = 0.48–0.56, p-value <0.00001], <i>histological response</i> [58.99 % vs. 27.13 %, RR = 0.56, 95 % CI = 0.50–0.63, p-value <0.0001], <i>seroconversion of HBeAg</i> [10.66 % vs. 5.56 %, RR= 0.94, 95 % CI = 0.91–0.97, p-value = 0.0005], and <i>HBeAg loss</i> [14.59 % vs. 9.64 %, RR=0.92, 95 % CI= 0.88–0.96, p-value=0.0002].</p> <p><u>Sicherheit</u>: No statistically significant differences.</p>
<p>Chan HL et al., 2016 [4]</p> <p>Renal Function in Nucleos(t)ide Analog-Treated Patients With Chronic Hepatitis B: A Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis</p>	<p>4. Fazit der Autoren: <i>In conclusion, the early initiation of adaptive nucleoside analogue drugs for antiviral therapy is the best available treatment in patients with HBeAg positive and HBeAg negative chronic hepatitis B without any significant adverse effects.</i></p> <p>1. Fragestellung</p> <p>This systematic literature review and network meta-analysis aimed to assess renal function associated with telbivudine treatment compared to other NAs in patients with CHB.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Patients with chronic hepatitis B</p> <p>Intervention/Komparator: adefovir, entecavir, lamivudine, telbivudine, tenofovir, and placebo</p> <p>Endpunkt: absolute change; percentage improvement from baseline</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis Juli 2015. Network meta-analysis was performed to compare renal function with telbivudine treatment versus other NAs after 1 year of therapy → For the purpose of the present analysis, Bayesian models were used.</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): In total, 6 RCTs and 34 observational studies were included (17 retrospective studies, 12 prospective studies, three non-RCTs, and one case–control study and cross-sectional study each). Of the 40 included studies, 35 had an active control group, and in the remaining five studies, NAs were compared with untreated controls. Entecavir, telbivudine, and tenofovir were the most commonly reported treatments. Overall, 90% (36/40) of the studies were conducted in populations with</p>

mixed HBeAg status, whereas only three studies enrolled HBeAg-negative patients and one study enrolled HBeAg-positive patients.

Qualitätsbewertung der Studien: Each included study was assessed for methodological quality (internal and external validity). RCTs that met the eligibility criteria for review were critically appraised for quality based on the NICE recommendations. All included observational studies were critically appraised for quality based on the Downs and Black checklist.

3. Ergebnisdarstellung

Studienqualität: Overall, the methodological quality of the included studies was adequate

Hinweis: *The included studies were widely heterogeneous, and considering specific assumptions, an NMA was possible only in the non-RCTs. For eGFR changes from baseline at 1 year in the non-RCTs, it was possible to construct a network diagram for available evidence. The assumptions used to attempt the NMA were as follows: all non-RCTs were comparable in terms of baseline characteristics and missing SE was computed to be 10% of the mean change in eGFR from baseline. For the purpose of analysis, the eGFR values from different equations were analyzed together.*

Telbivudine consistently showed an improvement in renal function as measured by an estimated glomerular filtration rate (eGFR) over various time points regardless of the method of measurement. Changes in eGFR (mL/min) from baseline and corresponding 95% credible intervals with various NAs were as follows:

- Monotherapies: telbivudine: 7.78 [6.91, 8.65], entecavir: -1.07 [-4.80, 2.62], lamivudine: -6.08 [-13.35, 1.15], tenofovir: -9.53 [-14.31, -4.89])
- Combination therapies: telbivudine + adefovir: 8.37 [-34.00, 50.34], telbivudine + tenofovir: 8.29 [-0.05, 16.64], entecavir + adefovir: 4.15 [-38.55, 46.37], telbivudine + lamivudine: 0.51 [-11.77, 12.96], and lamivudine + adefovir: -0.39 [-42.48, 41.21]).
- At 1 year, the change in eGFR from baseline was significantly higher with telbivudine compared to other NAs.

4. Fazit der Autoren: *This SLR and NMA provide evidence that telbivudine is associated with a significant improvement in renal function (eGFR) in patients with CHB, either alone or in*

	<p><i>combination with other NAs.</i></p> <p>5. Hinweise durch FB Med</p> <ul style="list-style-type: none"> • Funding: Novartis Pharma AG • Limitation von Netzwerkmetaanalysen sind zu beachten
<p>Chen L et al., 2016 [5]</p> <p>Efficacy of Tenofovir-Based Combination Therapy versus Tenofovir Monotherapy in Chronic Hepatitis B Patients Presenting with Suboptimal Responses to Pretreatment: A Meta-Analysis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The aim of this study was to compare the efficacy of the two regimens by performing a meta-analysis.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Patients with chronic hepatitis B and suboptimal response on any previous NA other than TDF treatment and presenting with a suboptimal response to the prior NA treatment</p> <p>Intervention: TDF-based combination therapy</p> <p>Komparator: TDF Monotherapy</p> <p>Endpunkte: Virological response (HBV DNA levels), serological response (HBeAg and HBsAg loss or seroconversion), biochemical response (ALT normalization)</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): March 2015</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 9 eligible articles relating to a total of 1089 subjects (592 in combination therapy groups and 497 in monotherapy groups). 5 studies were RCTs and 4 were cohorts.</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: The quality of all included RCTs was assessed using the revised Jadad quality scale, which graded the quality of a study from 0 (lowest) to 7 (highest) by examining randomization, blinding, allocation concealment, and drop-out. For cohort designs, the quality was assessed using the Newcastle-Ottawa Scale (NOS) based on several standards including selection of cohorts, comparability of cohorts, and assessment of the outcomes.</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>All of the five RCTs receiving a Jadad score of at least 5 were considered of relatively high quality and all of the four cohort studies received NOS score of at least 5. Publication bias was not found in any outcome measure</p> <ul style="list-style-type: none"> • The proportion of patients with undetectable HBV DNA at 24,

	<p>48, and 96 weeks were similar between the two comparable groups</p> <ul style="list-style-type: none"> • HBV DNA reduction, rates of ALT normalization, hepatitis B e antigen (HBeAg) loss, and HBeAg seroconversion were also similar between the two groups <hr/> <p>4. Fazit der Autoren: <i>In conclusion, based on the available data, our results indicate that TDF-based combination therapy did not show any significant advantage in those efficacy indicators nor did it result in any compromised safety when compared to TDF monotherapy. Further studies are needed to verify this comparison.</i></p> <p>5. Hinweise durch FB Med</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wenig Studien • Einige Studien keine RCTs inkl. retrospektivem Design
<p>Liang X et al., 2016 [16]</p> <p>Effect of Telbivudine Versus Other Nucleos(t)ide Analogs on HBeAg Seroconversion and Other Outcomes in Patients with Chronic Hepatitis B: A Network Meta-Analysis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The aim of this NMA was to assess the efficacy of telbivudine versus adefovir, entecavir, lamivudine, and tenofovir in nucleos(t)ide-naive hepatitis B e antigen (HBeAg)-positive patients with CHB.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Patients with Chronic Hepatitis B</p> <p>Intervention/Komparator: Only those RCTs with interventions or comparators: adefovir, entecavir, lamivudine, telbivudine, tenofovir, and placebo</p> <p>Endpunkte: HBeAg seroconversion, HBeAg loss, HBV DNA levels, alanine aminotransferase (ALT), normalization, and hepatitis B surface antigen (HBsAg) loss and seroconversion</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): 2004 to 2015 NMA was performed to compare the efficacy outcomes of telbivudine versus other approved NAs at 1- and 2-year time points. → For this analysis, Bayesian models were used. <u>Hinweis:</u> All RCTs with HBeAg-positive, nucleos(t)ide-naive patients with CHB were identified. RCTs reporting both HBeAg-positive and -negative patients were considered if subgroup data for HBeAg-positive patients were reported</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 75 included studies. 9 (12%) studies in total were placebo controlled. Of the remaining 5 studies, 1 compared lamivudine</p>

	<p>with untreated controls and 4 were dose-ranging studies.</p> <p><u>Hinweis:</u> In the included RCTs, lamivudine was the most commonly assessed comparator accounting for 24 studies. This was followed by placebo, which was the comparator in 12 of the included studies. NAs were assessed as monotherapy in 58 of the included studies.</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: The RCTs that met the inclusion criteria for the review were critically appraised for quality based on the recommendations by NICE</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><u>Studienqualität:</u> Overall, 19% of the included studies may be at risk of bias.</p> <p>Analysis of Heterogeneity → None of the factors including study location, age, and baseline HBV DNA was found to affect the results.</p> <p><u>HBeAg Seroconversion:</u> A total of 40 studies reported HBeAg seroconversion results. The relative efficacy of NAs at the 1-year time point demonstrated that telbivudine was superior to adefovir, entecavir, and lamivudine. The relative efficacy outcomes of telbivudine versus other NAs at the 2-year time point were not statistically significant. There were a relatively small number of studies (14 studies) which reported outcomes at the 2-year time point.</p> <p><u>HBeAg Loss:</u> Thirty studies reported HBeAg loss results. The NMA on relative efficacy at the 1-year time point showed that telbivudine was superior to entecavir and lamivudine for HBeAg loss in patients with CHB. The relative efficacy of NAs at the 2-year time point yielded no statistically significant results.</p> <p><u>ALT Normalization:</u> Thirty-two studies reported ALT normalization results. The NMA demonstrated that telbivudine was superior to lamivudine in ALT normalization at the 1-year time point.</p> <p><u>Undetectable HBV DNA:</u> There were 34 studies that reported rates of undetectable HBV DNA at 1 year of treatment. At the 1-year time point telbivudine was superior to adefovir and lamivudine in suppressing HBV DNA levels. Tenofovir was superior to telbivudine in suppressing HBV DNA levels.</p>
	<p>4. Fazit der Autoren: <i>This SLR and NMA demonstrated that in nucleos(t)ide-naive HBeAg-positive patients with CHB, telbivudine was superior to adefovir, entecavir, and lamivudine</i></p>

	<p><i>in HBeAg seroconversion, and to entecavir and lamivudine in HBeAg loss at 1 year of treatment. Telbivudine also showed a superior response as compared to lamivudine in ALT normalization and to adefovir and lamivudine in suppressing HBV DNA levels.</i></p> <p>5. Hinweise durch FB Med/Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> • Limitationen einer Netzwerkmetaanalyse sind zu berücksichtigen → Indirekte Vergleiche • viral resistance and adverse events due to NA treatment were not assessed • The analysis mainly reported results from RCTs with 1-year of treatment. A limited number of studies reported outcomes at the 2-year time point
<p>Zuo SR et al., 2015 [24]</p> <p>A Meta-Analysis Comparing the Efficacy of Entecavir and Tenofovir for the Treatment of Chronic Hepatitis B Infection</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To address this issue, we conducted a metaanalysis based on a current review of the literature addressing the efficacy and safety of entecavir and tenofovir</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: patients with chronic HBV</p> <p>Intervention: Entecavir</p> <p>Komparator: Tenofovir</p> <p>Endpunkte: virological response, biochemical response, serological response, HBeAg seroconversion, or HBsAg loss and adverse reaction rate</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis Juni 2014</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): The final analysis group included 2 randomized controlled trials, 2 prospective cohort studies, and 7 casecontrol studies and comprised a total of 1,647 patients</p> <p><u>Hinweis</u>: Eight studies included nucleos(t)ide-naïve chronic HBV patients and 3 studies included non-naïve chronic HBV patients.</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: The Newcastle–Ottawa Scale and 5-score Jadad Scale were used to assess the quality of non-randomized controlled studies and randomized studies in the metaanalysis.</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p>

	<p>In the entecavir group, 842 of 992 were nucleos(t)ide-naïve chronic HBV patients, and in the tenofovir group 481 of 664 were nucleos(t)ide-naïve.</p> <ul style="list-style-type: none"> • The virological response to tenofovir was statistically significant superior to entecavir (RR: 0.82; 95%CI: 0.72–0.93), especially in nucleos(t)ide-naïve chronic HBV patients at 48 weeks (RR: 0.78; 95%CI: 0.65–0.92). • There was no difference between entecavir and tenofovir for virological response at 24 weeks. • The ALT normalization rate, serological response, and adverse event rate were also not significantly different between entecavir and tenofovir at 24 or 48 weeks after treatment. <p>4. Fazit der Autoren: <i>In conclusion, the results of this meta-analysis indicated that tenofovir was superior to entecavir at inhibiting HBV replication in nucleos(t)ide-naïve patients at 48 weeks, and there was no difference in non-naïve patients at 24 or 48 weeks after treatment. In addition, there was no significant difference in the serological response and ALT normalization. Although HBV infection is a global problem, the largest infected populations are from Asia, especially from China. Our analysis provides novel insights for the treatment of chronic HBV infection in China.</i></p>
<p>Kim V et al., 2016 [14]</p> <p>Pegylated interferon alfa for chronic hepatitis B: systematic review and meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>Here we performed a systematic review and meta-analysis evaluating all studies of pegylated interferon alfa (PEG-IFNa) treatment in hepatitis B e antigen (HBeAg)-positive and HBeAg-negative patients with CHB.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: hepatitis B e antigen (HBeAg)-positive and HBeAg-negative patients with CHB</p> <p>Intervention/Komparator: PEG-IFNa monotherapy or PEG-IFNa combination therapy, including in patients who had not previously received treatment or who had experienced treatment failure.</p> <p>Endpunkte: Virological response (primärer Endpunkt der Studie); biochemical response (normalization of ALT levels), HBeAg seroconversion (loss of HBeAg and presence of anti-HBe antibody) in HBeAg-positive patients and HBsAg seroconversion (loss of HBsAg and presence of anti-HBs antibody) in HBeAg-</p>

	<p>negative patients.</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): between 1999 and September 2014</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): We identified 14 studies involving 2829 patients.</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: We assessed the quality and the risk of bias in individual trials using Cochrane Collaboration's tool. Publication bias was evaluated using a funnel plot.</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Outcome evaluation: PEG-IFNa vs PEG-IFNa + LAM</p> <p><u>HBeAg-positive patients:</u></p> <p><i>Virological response</i> was reported by two studies. Response rates significantly differed between patients receiving PEG-IFNa + LAM combination therapy vs PEGIFNa monotherapy at the end of treatment (EOT) (57% vs 20%; RR, 0.35; 95% CI, 0.29–0.43; P < 0.00001; I² = 0%), but not at the end of follow-up (EOF)</p> <p><i>Biochemical response</i> was reported by two studies. Analysis revealed significantly higher response rates for patients treated with PEG-IFNa + LAM vs PEGIFNa at EOT (48% vs 37%; RR, 0.78, 95% CI, 0.66–0.91; P = 0.002; I² = 36%), but not at EOF.</p> <p><i>Serological response</i> was reported by two studies. Rates of HBeAg seroconversion did not significantly differ between PEG-IFNa and PEG-IFNa + LAM at EOT and at EOF.</p> <p><u>HBeAg-negative patients:</u></p> <p><i>Virological response</i> was reported by four studies. The reported response rates significantly differed in favour of PEG-IFNa + LAM combination therapy over PEG-IFNa monotherapy at EOT (85% vs 65%; RR, 0.77; 95% CI, 0.69–0.85; P < 0.00001; I² = 25%), but not at EOF.</p> <p><i>Biochemical response</i> was reported by four studies. Analysis revealed significantly ALT normalization with PEG-IFNa + LAM vs PEG-IFNa at EOT (50% vs 40%; RR, 0.81; 95% CI, 0.66–0.99; P = 0.04; I² = 0%), but not at EOF.</p> <p><i>Serological response</i> was reported by two studies. Rates of HBsAg seroconversion did not significantly differ between PEG-IFNa and PEG-IFNa + LAM at EOF.</p>

Outcome evaluation: PEG-IFNa + LAM vs LAM

HBeAg-positive patients

Virological, biochemical and serological responses were reported by one study → keine Ergebnisse berichtet

HBeAg-negative patients

Virological, biochemical and serological responses were reported by one study → keine Ergebnisse berichtet

Outcome evaluation: PEG-IFNa vs PEG-IFNa + ADV

HBeAg-positive patients:

No differences between the groups regarding virological and biochemical response.

Serological response was reported by two studies. Analysis revealed that response rates were significantly higher for patients treated with PEG-IFNa + ADV vs with PEG-IFNa at EOT (51% vs 34.2%; RR, 0.67; 95% CI, 0.49–0.92; P = 0.01; I² = 0%)

HBeAg-negative patients:

Virological and biochemical responses were reported by one study → keine Ergebnisse berichtet

Outcome evaluation: PEG-IFNa + LAM vs PEGIFNa + ADV

HBeAg-positive patients:

Virological response was reported by one study, which was unable to compare responses between PEGIFNa + LAM and PEG-IFNa + ADV therapies because all patients achieved HBV DNA of <50 IU/mL at 96 weeks, and none experienced virological rebound after EOT.

Serological response was reported by one study → keine Ergebnisse berichtet

Outcome evaluation: PEG-IFNa + ETV vs ETV

HBeAg-positive patients

Virological, biochemical and serological responses were reported by one study. → keine Ergebnisse berichtet

Outcome evaluation: PEG-IFNa vs first PEG-IFNa→ETV vs first ETV→PEG-IFNa

HBeAg-positive patients:

PEG-IFNa vs first PEG-IFNa→ETV. Virological, biochemical and serological responses were reported by one study. → keine Ergebnisse berichtet

PEG-IFNa vs first ETV→PEG-IFNa. Virological, biochemical

	<p>and serological responses were reported by one study. → keine Ergebnisse berichtet</p> <p>First PEG-IFNa→ETV vs first ETV→PEG-IFNa. Virological, biochemical and serological responses were reported by one study. → keine Ergebnisse berichtet</p> <p>Outcome evaluation: first PEG-IFNa→LdT vs first LdT→PEG-IFNa</p> <p><u>HBeAg-negative patients</u></p> <p>Virological and biochemical responses were reported by one study.</p> <p>Outcome evaluation: PEG vs conventional IFNa</p> <p><u>HBeAg-positive patients:</u></p> <p>Virological, biochemical and serological responses were reported by one study.</p> <hr/> <p>4. Fazit der Autoren: <i>In conclusion, this is the first meta-analysis to compare the all treatments with PEG-IFNa in HBeAg-positive and HBeAg-negative patients with CHB. Our results demonstrated substantial virological, biochemical and serological responses following simultaneous treatments with PEG-IFNa and NAs (LAM and ADV) in comparison with PEG-IFNa or NA monotherapies. Our review has some limitations, such as the lack of RCTs of each treatment, the not exclusion of publication bias influence and the heterogeneity among trials. The development of new antiviral drugs to further improve treatment strategies for CHB remains an important goal.</i></p> <p>5. Hinweise durch FB Med</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterschiedliche Dosierungen von PEG-IFNa2a and PEG-IFNa2b in den unterschiedlichen Studien
<p>Zeng T et al., 2014 [23]</p> <p>Entecavir Plus Adefovir Combination Therapy Versus Lamivudine Add-On Adefovir for Lamivudine-Resistant Chronic Hepatitis B: A Meta-Analysis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To determine whether adefovir (ADV) in combination with entecavir (ETV) is more effective than with lamivudine (LAM) in patients with lamivudine resistant chronic HBV infection.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Patients with Lamivudine-Resistant Chronic Hepatitis B</p> <p>Intervention: Adefovir (ADV) + Entecavir (ETV)</p> <p>Komparator: Lamivudine (LAM) + ADV</p>

Endpunkte: Mean reduction of HBV DNA level; HBV-DNA undetectability(virologic response); virologic breakthrough; normalization of serum ALT

Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis März 2013

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 4 studies were chosen for inclusion in the meta-analysis, which comprised a total of 323 patients.

Qualitätsbewertung der Studien: The quality of each study was independently assessed by the same two authors according to the following high-quality features: (1) studies designed with case characteristics (clinical and/or demographic) matched to controls; and (2) presence of a definitive listing of inclusion and exclusion criteria for patients, along with clear definitions of treatment response. When there was disagreement between the two reviewers, a third party was consulted.

3. Ergebnisdarstellung

Two studies were randomized controlled trials and two were cohorts. → Keine weitere Beschreibung zur Qualität der eingeschlossenen Studien.

Serum HBVDNA reductions after 3 and 6 months of treatment in the ETV+ADV group were greater than that of LAM+ADV group (mean difference (MD)=0.90, 95% CI: 0.74–1.07, P<0.00001 MD=0.81, 95% CI: 0.57–1.06, P<0.00001).

The rate of 6 months HBV DANN undetectability with ETV+ADV was statistically significant higher than that of LAM+ADV (RR=1.63, 95%CI: 1.14–2.34, P<0.007). There were statistically significant higher rates of serum ALT normalization than those in LAM+ADV group after 6 months of treatment (RR=1.40, 95% CI: 1.11–1.77, P<0.005).

The ETV+ADV group had statistically significant lower viral breakthrough and genotypic mutation rates than LAM+ADV group after 12 months of treatment (RR=0.24, 95% CI: 0.10–0.58, P=0.002).

4. Fazit der Autoren: *In conclusion, compared to ADV add-on LAM combination therapy, ETV+ADV combination therapy had faster and significantly greater suppression of HBV DNA for patients with LAM-resistant HBV. A combination of ETV+ADV resulted in significantly better virologic response than the LAM+ADV combination ETV+ADV combination therapy is more effective in preventing development of resistance. The combination of ETV plus ADV is a better overall option*

	<p><i>compared with ADV add-on LAM for patients with LAM-resistant HBV in these countries as china where TDF is too expensive for patients suffering from chronic hepatitis B.</i></p>
<p>Xie QL et al., 2015 [22]</p> <p>The Efficacy and Safety of Entecavir and Interferon Combination Therapy for Chronic Hepatitis B Virus Infection: A Meta-Analysis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The objective of this study was to evaluate the effectiveness and safety of entecavir (ETV) and interferon (IFN) combination therapy in the treatment of chronic hepatitis B (CHB) mono-infection via a meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs).</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Patients with HBV</p> <p>Intervention/Komparator: ETV + IFN</p> <p>Komparator: ETV or IFN monotherapy</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Wirksamkeit</u>: Undetectable HBV DANN, ALT normalization, HBeAg seroconversion • <u>Sicherheit</u>: Side effects, laboratory abnormalities, hepatitis flares, death. <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Oktober 2014</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 11 trials encompassing 1010 participants were included in this meta-analysis</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: The methodological quality of the trials was assessed based on sequence generation, allocation concealment, blinding (of participants, personnel, and outcome assessors), incomplete outcome data, selective outcome reporting, and other sources of bias. We also used the Jadad scale to evaluate the quality of the RCTs.</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Eleven eligible studies were RCTs. Five studies received Jadad scores of 5, and the others received scores of 2 or 3.</p> <ul style="list-style-type: none"> • It showed that at 12 and > 96 weeks of therapy, the combination of ETV and IFN was not better than ETV in improving the <u>undetectable HBV DNA and HBeAg seroconversion</u> rates. • At 48 weeks of therapy and approximately 2 years of follow up, combination therapy was statistically significant superior

	<p>to ETV in improving the <u>undetectable HBV DNA</u> (48 weeks: RR=1.46, 95% CI=1.13-1.90; follow up: RR=2.20, 95% CI=1.26-3.81, respectively) and <u>HBeAg seroconversion rates</u> (48 weeks: RR=1.82, 95% CI=1.44-2.30; follow up: RR=1.92, 95% CI=1.19-3.11, respectively).</p> <ul style="list-style-type: none"> • When compared to IFN group, at 24 and 48 weeks of therapy, combination group showed a statistically significant greater <u>undetectable HBV DNA</u> (24 weeks: RR=2.14, 95% CI=1.59-2.89; 48 weeks: RR=2.28, 95% CI=1.54-3.37, respectively) and <u>ALT normalization rate</u> (24 weeks: RR=1.56, 95% CI= 1.24-1.96; 48 weeks: RR=1.55, 95% CI = 1.16-2.07, respectively). • At 48 weeks of therapy, combination group achieved a statistically significant greater <u>HBeAg seroconversion rate</u> than IFN (48 weeks: RR=1.58, 95% CI=1.24-2.00). • No significant differences were observed in the <u>side effects</u> of the three therapies. <p>4. Fazit der Autoren: <i>Our meta-analysis indicated that ETV and IFN combination therapy is more effective than ETV or IFN mono-therapy in HBeAg-positive CHB treatment. The combination of the two is also safe in the treatment of CHB. However, there are still some limits to combination therapy: first, combination therapy is very expensive; second, a definite duration for combination therapy is unclear; and third, it is uncertain that whether an initial combination therapy approach or a sequential therapy approach is more suitable. Therefore, studies with much larger sample sizes are needed to explore the advantages of combination therapy.</i></p> <p>5. Hinweise durch FB Med</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nicht untersucht: differences between conventional IFN and pegylated IFN were not further / differences between the initial combination therapy and sequential combination therapy • Quality of some of the included trials was not high because details about the methods of randomization, allocation, concealment, and blinding were unclear.
<p>Liu F et al., 2014 [17]</p> <p>Efficacy and resistance in de novo combination lamivudine and adefovir dipivoxil</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The aim of this study was to evaluate the effectiveness and resistance of de novo combination of lamivudine (LAM) and adefovir dipivoxil (ADV) compared with entecavir (ETV) monotherapy for nucleos(t)ide-naïve patients with CHB.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Nucleos(t)ide-naïve patients with CHB</p>

<p>therapy versus entecavir monotherapy for the treatment-naive patients with chronic hepatitis B: a meta-analysis</p> <p><u>siehe auch:</u> Sheng YL et al., 2011 [19]: Lamivudine plus adefovir combination therapy versus entecavir monotherapy for lamivudineresistant chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis.</p>	<p>Intervention: Lamivudine (LAM) + adefovir dipivoxil (ADV)</p> <p>Komparator: Entecavir (ETV) monotherapy</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primäre Wirksamkeitsendpunkte:</u> Biochemical response, virologic response, and HBeAg seroconversion • <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Emergence of viral resistance; safety profiles <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Bis Mai 2013</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 5 studies (328 patients in total)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Quality of included study was assessed based on following criteria: (1) For RCT: Methodological quality was assessed using the Jadad quality scale. (2) For cohorts, the quality of studies was assessed by the Newcastle-Ottawa Scale (NOS)</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><u>Studienqualität:</u> One study was an RCT and stated the method of randomization, withdrawal and allocation concealment, but did not describe the blinding. Accordingly, it received a Jadad score of 4. The other reports were on cohort studies with defined inclusion and exclusion criteria and definitions of the treatment responses. All study populations had comparable baseline characteristics between the LAM+ ADV and ETV groups. However, one study did not follow up long enough for outcomes to occur, so it received a score of 8. The others had scores of 9.</p> <p><u>Virologic response:</u> Four studies reported virologic response rates after 12, 24, and 48 weeks. The results showed that the virologic response rates were obviously higher in the combination group than that of ETV monotherapy (53.6%, 72.1%, 90.0% vs. 47.6%, 64.8%, 78.9% at 12, 24, and 48 weeks, respectively). → No significant heterogeneity was found at virologic response between two groups at 12, and 24 weeks. However, at week 48, the differences in virologic response rates were statistically significant (RR = 1.14, 95% CI (1.03, 1.26), P =0.01).</p> <p>Only three studies reported virologic responses at 96 weeks → but with significant heterogeneity in virologic responses between the two groups (I² = 82%). Virologic response was higher in the combination therapy group than that in the ETV monotherapy</p>
---	---

group (96.2% vs. 82.8%). However, no significant differences were found.

Biochemical responses: Four studies showed the biochemical response rates at weeks 12, and 24. → No heterogeneity. No statistically significant differences between the two groups.

ALT normalization: Another four studies provided the rates of ALT normalization at 48 weeks treatment. → Heterogeneity was found between these studies ($I^2 = 68\%$). There were no statistical significant differences between groups in terms of the ALT normalization rates at 12, 24, and 48 weeks after treatment, although the proportion in the combination group was lower than that of in the ETV monotherapy group after 12, 24 weeks post treatment (36.3% vs. 38.2%, and 67.6% vs. 71.8%, respectively), and was higher than that obtained in the monotherapy group at 48 weeks (91.4% vs. 81.6%). There were three studies that reported the ALT normalization rates at 96 weeks → no heterogeneity. ALT normalization rate in the combination group was statistically significant superior to ETV group (96.3% vs. 86.7%; RR = 1.11, 95% CI (1.02, 1.21), P =0.01).

HBeAg seroconversion: Three studies provided the data regarding HBeAg seroconversion after 48 and 96 weeks of treatment. → no heterogeneity. No statistically significant differences between the two groups in week 48, however, with prolonged duration up to 96 weeks, the difference became statistically significant (RR = 2.00, 95% CI (1.26, 3.18), P =0.003).

Viral breakthrough

No viral breakthrough was reported in the combination group. However, six patients experienced viral breakthrough in ETV group.

Sicherheit: Both groups were well tolerated.

4. Fazit der Autoren: *In conclusion, de novo combination of LAM and ADV therapy for naïve treated patients was not superior to the ETV monotherapy in short duration; however, the combination therapy had higher biochemical response and HBeAg seroconversion rates compared with monotherapy when the therapy duration was prolonged up to 96 weeks. The rate of emergence of viral resistance in combination group was less than that in the ETV group. However, given the limited number*

	<p><i>of studies included in the analysis, caution should be exercised in extrapolation of the conclusion to all patients infected with CHB. More high-quality, well-designed, randomized controlled, multicenter studies are clearly needed to confirm these observations.</i></p>
<p>Ke W et al., 2014 [13]</p> <p>Comparison of Efficacy and Safety of Tenofovir and Entecavir in Chronic Hepatitis B Virus Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>Tenofovir (TDF) and entecavir (ETV) are both potent antiviral agents for the treatment of chronic hepatitis B virus (HBV) infection. Multiple studies have compared efficacy and safety of these two agents, but yielded inconsistent results. Hence, we conducted a meta-analysis to discern comparative efficacy and safety.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Patients with chronic HBV</p> <p>Intervention: Tenofovir (TDF)</p> <p>Komparator: Entecavir (ETV)</p> <p>Endpunkte: Efficacy was considered for patients 24 and 48 weeks post therapy by considering the following: HBV-DNA level, ALT normalization rate, HBeAg seroconversion rate, and drug safety (adverse events, laboratory abnormalities, deaths, tolerability, etc).</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis Juni 2013</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 7 were selected involving 844 patients (378 treated with TDF monotherapy and 466 treated with ETV monotherapy). Of these studies, 2 were RCTs, 4 were cohort studies, and 1 was a case-cohort study.</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: The two reviewers also assessed methodological quality based on following criteria: (1) Randomized controlled trials (RCTs) were assessed using the QUOROM guidelines and the Jadad scale; (2) non-RCTs must have met the case matched by the patient's baseline data; (3) selected studies had defined inclusion and exclusion criteria for the study population and a clear definition of treatment responses. Reviewers resolved discrepancies through discussion.</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><u>Studienqualität</u>: Two manuscripts were RCTs. One received</p>

	<p>Jadad scores of 5 and the other 3. For non-RCTs, all were wellmatched based on baseline characteristics and clear definition of treatment response. With exceptions of Gao et al. and Kurdas et al. non-RCTs had defined inclusion and exclusion criteria for patients.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Four and six articles included data for 24 and 48-week HBV DNA suppression rates, respectively, and no significant differences for the rates between the two drugs were found in chronic HBV patients. • For the ALT normalization rate (three studies for 24 weeks, four articles for 48 weeks) and HBeAg seroconversion rate (two and four studies for 24 weeks and 48 weeks, respectively), no difference was observed between TDF and ETV. • Additionally, no significant distinction in short term safety was found for CHB patients. <p>4. Fazit der Autoren: <i>Our meta-analysis indicates that ETV and TDF are comparable in efficacy and safety to sustain HBV DNA suppression with limited side effects. However, in considering limited efficacy of ETV in patients with LAM resistance, TDF is an alternative agent against HBV infection. Nonetheless, long-term efficacy and safety of TDF and ETV should be monitored in prolonged therapy in well-designed prospective studies with large sample sizes.</i></p> <p>5. Hinweise durch FB Med</p> <ul style="list-style-type: none"> • Majority of included studies were non-RCTs
<p>Chen Y et al., 2012 [6]</p> <p>Comparative meta-analysis of adefovir dipivoxil monotherapy and combination therapy of adefovir dipivoxil and lamivudine for lamivudine-resistant chronic hepatitis B.</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The aim of the current study was to compare the effectiveness of adefovir dipivoxil (ADV) monotherapy with that of combination ADV and lamivudine (LAM) therapy in the treatment of LAM resistant chronic hepatitis B (CHB).</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Patients with lamivudine-resistant CHB</p> <p>Intervention: Defovir dipivoxil (ADV) monotherapy</p> <p>Komparator: Combination ADV and lamivudine (LAM)</p> <p>Endpunkte: Virological; biochemical response</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis 2010</p>

	<p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): In total, 11 studies. 6 were RCTs and the remaining 5 were prospective cohort studies (all in English).</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: The quality of the studies was assessed using the following factors: (1) definite description of the methods employed, including the inclusion criteria for patients, grouping and treatment, follow-up treatments, end-points, and statistical analyses, and (2) concrete presentation of results. → Only those studies that fulfilled the above quality criteria were included in the meta-analysis.</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><u>Biochemical response:</u> No significant difference was present between the monotherapy and combination therapy in terms of biochemical response after 3 and 6 months of therapy. However, prolonging the duration of therapy to >12 months revealed significant differences between the two therapies → <u>Zum Vorteil der Kombinationstherapie</u> (3.35; 95%CI: 1.96, 5.72; p<0.00001).</p> <p><u>Virological response:</u> No significant differences were present between the monotherapy and combination therapy in terms of virological response after 3, 6, and 12 months of therapy. However, prolonging the therapy duration to >12 months revealed a significant difference between the two therapies → <u>Zum Vorteil der Kombinationstherapie</u> (OR: 1.87; 95%CI: 1.16, 3.02); p= 0.01).</p> <p><u>Sensitivity analysis → RCTs only:</u> <i>Biochemical response:</i> The summary OR, 95% CI, and p values were 1.83 (1.06, 3.16), p = 0.03 at 3 months after therapy; 1.53 (0.97, 2.41), p = 0.07 at 6 months; 1.82 (1.12, 2.95), p = 0.02 at 12 months; and 4.39 (2.04, 9.46), p = 0.0002 at >12 months. → The combination therapy did not show any considerable advantage during the first year of therapy. However when the therapy duration was extended to ≥12 months, the combination therapy appeared to be much more effective than the monotherapy. <i>Virological response:</i> The summary OR, 95% CI, and p values were 1.46 (0.81, 2.62), p = 0.21 at 3 months; 0.96 (0.52, 1.78), p = 0.90 at 6 months; 1.46 (0.80, 2.63), p = 0.21 at 12 months; and 2.81 (1.49, 5.30), p = 0.001 at >12 months. → No significant differences were found between the two therapies during the first year. However, when the therapy duration was extended to</p>

	<p>>12 months, the combination therapy seemed to be much more effective than the monotherapy (OR: 1.87; 95%KI: 1.16-3.02; p=0.01; I²= 28%).</p>
	<p>4. Fazit der Autoren: <i>In conclusion, the results show that the effectiveness of both therapies depends on the duration of therapy. In therapies of short duration, no considerable predominance was observed for either therapy. However, extending therapy to more than 12 months gave the combination therapy a greater advantage over monotherapy, both in terms of biochemical and virological response.</i></p>
<p>Huang R et al., 2013 [10]</p> <p>Interferon-alpha plus adefovir combination therapy versus interferon-alpha monotherapy for chronic hepatitis B treatment: A meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The therapeutic effect of interferon (IFN)-a plus adefovir (ADV) combination therapy versus IFN-a monotherapy in chronic hepatitis B (CHB) treatment remains under debate. The objective of the present study was to compare the efficacy between these two regimens in CHB treatment.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: CHB</p> <p>Intervention: IFN-a plus ADV combination therapy</p> <p>Komparator: IFN-a monotherapy</p> <p>Endpunkte: Virological responses, HBeAg clearance, HBeAg seroconversion, Biochemical response, HBsAg loss, safety</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis 2012</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 12 studies. 498 CHB patients were included in the IFN-a plus ADV combination therapy group and 524 CHB patients were included in the IFN-a monotherapy group.</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Quality of the trials was assessed using the Jadad scale.</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><u>Qualität der Studien:</u> 10 Studien hatten einen Jadad Score von 2 und 2 Studien einen Score von 3.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Rate of undetectable serum hepatitis B virus (HBV) DNA</u> was significantly higher in the IFN-a plus ADV combination group than in the IFN-a monotherapy group, both at 24 weeks (RR= 1.74, 95%CI= 1.47–2.05, P < 0.00001) and 48 weeks (RR = 1.56, 95% CI= 1.35–1.80, P < 0.00001) of

treatment and after treatment (RR = 1.35, 95% CI = 1.10–1.66, P = 0.004).

- The serum HBeAg clearance rate was higher in the combination group than in the monotherapy group (91/168 vs 48/173, RR = 1.84, 95% CI = 1.37–2.46, P < 0.0001) and was similar at 48 weeks of treatment. Only two studies reported the serum HBeAg clearance rate after treatment → Heterogeneity: I² = 61%). The HBeAg clearance rate was higher in the combination group than in the monotherapy group (90/173 vs 48/173, RR = 1.88, 95% CI = 1.19–2.99, P = 0.007).
- Five studies reported the serum HBeAg seroconversion rate at 24 weeks of treatment and showed a higher rate in the combination group (59/156 vs 42/189, RR = 1.70, 95% CI = 1.22–2.38, P = 0.002). The same results were observed for the five studies reporting the serum HBeAg seroconversion rate at 48 weeks of treatment (103/187 vs 70/210, RR = 1.56, 95% CI = 1.24–1.95, P = 0.0001). Identical results were obtained for the two studies that reported the serum HBeAg seroconversion rate after treatment (60/115 vs 42/118, RR = 1.47, 95% CI = 1.09–1.98, P = 0.01).
- As compared with the monotherapy group, the ALT normalization rate was similar in the combination group at 24 weeks of treatment (132/195 vs 99/202). In contrast, there was a higher ALT normalization rate at 48 weeks of treatment (175/217 vs 151/240, RR = 1.29, 95% CI = 1.15–1.45, P < 0.0001). Four studies reported the ALT normalization rate after treatment and it was higher in the combination group (173/238 vs 145/241, RR = 1.21, 95% CI = 1.07–1.37, P = 0.003).
- A greater serum HBsAg loss rate was not found between patients in the combination group as compared with the monotherapy group. For the three trials that reported a serum HBsAg loss rate after treatment, similar serum results were found between the two groups.
- Sicherheit: From the eight trials reporting the treatment safety, only two were included in the metaanalysis. No significant differences were found between patients in the combination and monotherapy groups for the clinical adverse rates.

4. Fazit der Autoren: *In conclusion, IFN-a plus ADV combination therapy is superior to IFN-a monotherapy in decreasing serum HBV DNA, clearing HBeAg, favoring HBeAg seroconversion and normalizing ALT, both at 24 or 48 weeks of treatment and after the cessation of treatment. However, no superiority was found*

	<p><i>over IFN-a monotherapy for clearing HBsAg, and 48 weeks of IFN-a plus ADV combination therapy was only associated with an improved ALT normalization rate when compared with 24 weeks of treatment. More high-quality, well-designed, longterm, randomized controlled, multicenter trails that are adequately powered are still needed to evaluate the real beneficial effects of the IFN-a and ADV combination therapy in CHB patients.</i></p> <p>5. Hinweise durch FB Med</p> <ul style="list-style-type: none"> • Methodology of the trials was limited by the small sample size • There were only four studies that reported the follow-up efficacy
<p>Huang ZB et al., 2013 [11]</p> <p>Comparison of the efficacy of Lamivudine plus adefovir versus entecavir in the treatment of Lamivudine-resistant chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The goal of this systematic study and meta-analysis was to assess the efficacy of lamivudine plus adefovir compared with entecavir for the treatment of patients with lamivudine-resistant CHB.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Patients with lamivudine-resistant CHB.</p> <p>Intervention: Lamivudine plus adefovir</p> <p>Komparator: Entecavir</p> <p>Endpunkte: Undetectable HBV-DNA rate, virologic breakthrough rate, ALT normalization rate, HBeAg loss rate, HBeAg seroconversion rate, and adverse reaction rate</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis 2012</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 8 Studien (N= 696 Patienten)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: The Cochrane Collaboration's tool and Newcastle-Ottawa scales were used to assess the quality of the randomized controlled trials (RCTs) and the non-RCTs, respectively.</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><u>Studienqualität</u>: Almost all studies have a low quality scored by Cochrane Collaboration's tool</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Rates of undetectable HBV DNA levels; ALT normalization rates; HBeAg loss; HBeAg Seroconversion</u>: All were not

	<p>significantly different between the groups at week 48.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Virologic Breakthrough</u>: At week 48 rate of virologic breakthrough was higher in the ETV group than in the LAM+ADV group at this time point (Risk ratio: 0.23 [0.09 – 0.59]; p=0,002; I²=50%) • <u>Sicherheit</u>: Almost 13% of all patients in the LAM plus ADV group and 11.1% of all patients in the ETV group had adverse reactions in the 48 weeks of treatment. Adverse reactions include severe abdominal pain or discomfort, headache, nausea, cough, rash, diarrhea, increased blood urea nitrogen level, and fatigue <p>4. Fazit der Autoren: <i>When compared with ETV monotherapy, LAM plus ADV combination therapy was a better option for these CHB patients with LAM resistance. Although HBV infection is a global issue, the main infection population is from Asia and most of the data are from Asian countries. Based on the study data, we believe that the treatment of CHB discussed in the present article would be instructive for HBV-infected patients from Western countries.</i></p> <p>5. Hinweise durch FB Med</p> <ul style="list-style-type: none"> • Some studies had a small sample size and were not RCTs
<p>Wiens A et al., 2013 [20]</p> <p>Comparative Efficacy of Oral Nucleoside or Nucleotide Analog Monotherapy Used in Chronic Hepatitis B: A Mixed-Treatment Comparison Meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To compare the efficacy of nucleoside or nucleotide analog monotherapy for the treatment of chronic hepatitis virus B (HBV) with adefovir dipivoxil, entecavir, lamivudine, telbivudine, and tenofovir disoproxil fumarate.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Patients with chronic HBV</p> <p>Intervention/Komparator: RCTs that compared two nucleoside or nucleotide analogs—lamivudine, adefovir, entecavir, telbivudine, and tenofovir—used as monotherapy</p> <p>Endpunkte: reduction of HBV DNA to undetectable levels by polymerase chain reaction, normalization of serum ALT levels, and seroconversion of HBeAg</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis 2011</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): Mixed-treatment comparison meta-analysis of 9 RCTs (N= 3972 patients) → <u>Hinweis</u>: Because some studies showed patient</p>

	<p>data for individuals who were HBeAg positive and those who were HBeAg negative separately, they were added to the model as separate studies. Thus, we considered a total of 12 studies.</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Methodologic quality of the study evaluated through the Jadad scale → <u>Hinweis</u>: studies with a Jadad score of less than 3 points were excluded (i.e., only high-quality studies were included).</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>The efficacy values extracted from the selected studies were combined into a mixed-treatment comparison using a random-effects model and Monte Carlo Markov chain.</p> <p>The network of evidence indicates that there are 10 possible comparisons, of which 6 have been studied directly in one or more trials.</p> <ul style="list-style-type: none"> • In the mixed-treatment comparison, the OR was not significant for any of the comparisons with respect to the ALT level normalization and HBeAg seroconversion outcomes. • For the entecavir versus telbivudine, telbivudine versus adefovir, and adefovir versus lamivudine comparisons, the OR values for the HBV DNA level reduction were not statistically significant. • Regarding the HBV DNA reduction outcome, tenofovir demonstrated significantly higher efficacy than all of the other nucleoside or nucleotide analogs evaluated. Entecavir was statistically significantly superior to adefovir (OR 0.36; 95% credible interval (CrI) 0.15–0.85) and lamivudine (OR 4.13; 95% CrI 2.42–7.03), whereas telbivudine demonstrated superior efficacy compared with lamivudine (OR 0.37; 95% CrI 0.24–0.57). • Regarding the evaluated efficacy outcomes, tenofovir had the highest probability to be the first choice to reduce the HBV DNA levels, normalize ALT levels, and seroconvert HBeAg (100%, 50%, and 60%, respectively), whereas lamivudine had the highest probability to be the last choice for each of the three outcomes (83%, 79%, and 52%, respectively). • Regarding HBV DNA reduction, entecavir has the highest probability to be the second option after tenofovir, followed by telbivudine and adefovir. For the ALT level normalization and HBeAg seroconversion outcomes, adefovir has the highest probability to be the second choice, followed by entecavir and telbivudine.
	<p>4. Fazit der Autoren: <i>Tenofovir demonstrated the highest probability of achieving HBV DNA level reduction, ALT level</i></p>

	<p><i>normalization, and HbeAg seroconversion after 1 year of treatment. Tenofovir has potent antiviral activity, a favorable safety profile, and a higher barrier to the development of resistance. [...] However, tenofovir is a new therapy, and further studies are needed to evaluate its long-term safety. When choosing among therapies, evaluating other outcomes, such as HBsAg seroconversion, cirrhosis progression, and histologic improvement, is also important.</i></p> <p>5. Hinweise durch FB Med</p> <ul style="list-style-type: none"> • Only few studies that directly compare only two drugs for the treatment of chronic hepatitis B. • Nucleosides or nucleotides can lead to a number of adverse effects, including the development of viral resistance that were not assessed in this study but are also important when selecting a particular therapy. • Only one of the studies included in our analysis was conducted in patients with lamivudineresistant chronic hepatitis B. This can generate a bias in the evaluation of the efficacy of lamivudine compared with patients who did not show any resistance to nucleoside or nucleotide analogs. • The network analysis showed good consistency for most of the closed loops but not all. Some of the inconsistency can be explained by the inclusion of studies with different clinical profiles (HBeAg positive or negative status, different HBV genotypes) and different demographic factors (different ethnic groups) of the patients.
<p>Liang J et al., 2012 [15]</p> <p>Entecavir versus lamivudine for the treatment of chronic hepatitis B: a systematic review</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The aim of this study was to systematically review the efficacy and safety of entecavir versus lamivudine for the treatment of chronic hepatitis B (CHB).</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Patients with CHB</p> <p>Intervention: Entecavir</p> <p>Komparator: Lamivudine</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primäre Endpunkte</u>: improvement of liver histology and loss of serum HBV DNA (as determined by polymerase chain reaction [PCR] assay). • <u>Sekundäre Endpunkte</u>: normalization of serum ALT, loss of

	<p>serum HBeAg, HBeAg seroconversion, HBsAg loss and incidence of adverse events (including headache, common cold, upper respiratory tract infection, gastrointestinal disorders, fatigue, and increased ALT or AST during treatment and follow-up).</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): 1978 bis 2011</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 8 RCTs involved a total of 2178 patients with CHB, with 1119 receiving ETV and 1059 treated with LVD.</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Methodological quality of the included RCTs was assessed using the criteria (randomization, allocation concealment, blinding, complete outcome data, selective outcome reporting, and other potential biases) described by Higgins et al. (2003) in the Cochrane Reviewers' Handbook 5.1.</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><u>Studienqualität</u>: The quality of the evidence was classified as moderate for all the included RCTs.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Entecavir was associated with significantly improved liver histology, compared with lamivudine (RR 1.16, 95%CI: 1.07, 1.26, P= 0.0004). • Patients were significantly more likely to experience HBV-DNA loss and have normalized ALT levels when treated with entecavir versus lamivudine for either 48 or 96 weeks (RR 1.65, 95%CI: 1.37, 1.98, P< 0.00001; RR 1.15, 95%CI: 1.11, 1.20], P< 0.00001, respectively). • There were no statistically significant differences in the proportion of patients who achieved HBeAg loss or HBeAg seroconversion, or who developed adverse events between entecavir and lamivudine treatments.
	<p>4. Fazit der Autoren: <i>Current clinical evidence suggests that despite of short- or long-term use; entecavir appears to be more effective than lamivudine in reducing serum HBV-DNA load, improving liver histology, and normalizing ALT in patients with CHB. However, the probability for patients to experience HBeAg loss or HBeAg seroconversion, or the risk for adverse events seems to be similar between entecavir and lamivudine regimens.</i></p> <p>5. Hinweise durch FB Med</p>

	<ul style="list-style-type: none"> Differences among the included RCTs, with respect to treatment duration, disease severity, and time points of and tools used for outcome assessment
<p>Jiang H et al., 2013 [12]</p> <p>Lamivudine versus telbivudine in the treatment of chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The purpose of this study was to evaluate the efficacy of lamivudine (LAM) versus telbivudine (LdT) in the treatment of chronic hepatitis B (CHB).</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Patients with CHB</p> <p>Intervention: Lamivudine (LAM)</p> <p>Komparator: Telbivudine (LdT)</p> <p>Endpunkte: Biochemical response, HBeAg seroconversion, virological response, virologic breakthrough, therapeutic response, viral resistance</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): 1990-2011</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 8 RCTs fulfilled the inclusion criteria and were subject to meta-analysis</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Trial characteristics and outcomes were examined and recorded using a 10-point scoring system that had been used in a previously published meta-analysis to examine the reliability of RCTs. It included information such as allocation concealment, the randomization method, the inclusion and exclusion criteria, etc.</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><u>Studienqualität:</u> The study quality was assessed for using the 10-point scale, the quality score ranged from 2 to 8, in which a higher score is associated with better quality. → 3 Studies had a score of 8; one study a score of 7; the rest of 5 or lower.</p> <p><i>Virological response:</i> At the end of one-year treatment, statistical significant difference in favour of LdT vs. LAM (RR=1.43, 95%CI= 1.12–1.84, P=.005).</p> <p><i>Viral breakthrough:</i> At the end of one-year treatment, statistical significant difference in favour of LAM vs. LdT (RR=0.34, 95%CI= 0.25–0.48, P<0.00001), viral resistance (RR=0.41, 95%CI= 0.28–0.58, P<0.00001)</p>

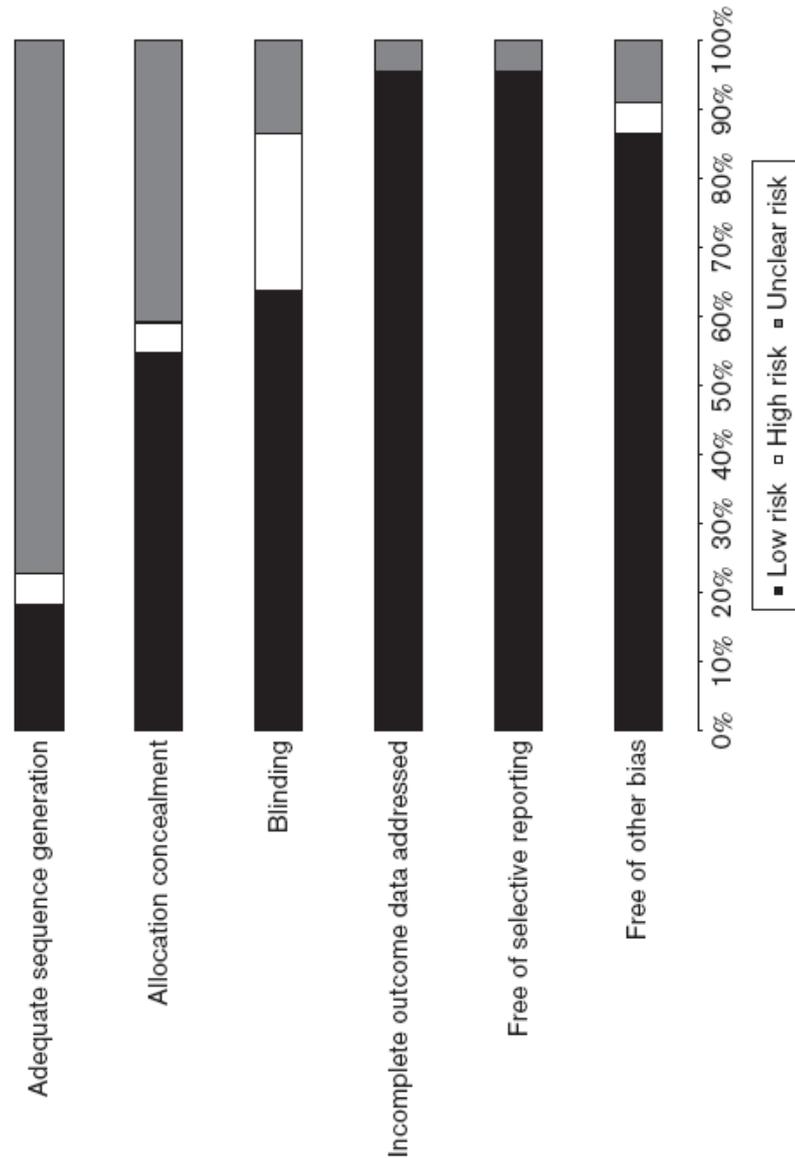
	<p>No statistically significant difference in the <i>biochemical response, HBeAg seroconversion, therapeutic response and adverse events</i>.</p> <p>The <i>creatinine kinase (CK) elevation</i> occurred statistically significant more frequently in the LdT group than in LAM group (RR=2.43, 95%CI= 1.57–3.75, P<0.0001).</p> <p>When treatment prolonged to 2 years, LdT was statistically significant better than LAM at the <i>HBeAg seroconversion</i> (RR=1.29, 95%CI= 1.12–1.50, P=0.0007) and <i>therapeutic response</i> (RR= 1.34, 95% CI= 1.21–1.49, P<0.00001).</p> <p>4. Fazit der Autoren: <i>In summary, LdT was more effective in inhibiting HBV replication and promoting HBeAg seroconversion than LAM for CHB patients, for which adverse effects such as CK elevation must be paid attention to. Further, more high-quality, randomized controlled trails are clearly needed to guide the standards of treatment for CHB.</i></p>
<p>Govan L et al., 2015 [9]</p> <p>Comparative effectiveness of antiviral treatment for hepatitis B: a systematic review and Bayesian network meta-analysis.</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>We update a recent meta-analysis to include additional trial evidence with the aim of determining which treatment is the most effective.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: treatment-naive adults with HBeAg-positive or HBeAg-negative CHB</p> <p>Intervention/Komparator: combination of the following therapies (either as monotherapy or combination): placebo, lamivudine (LAM), pegylated interferon (PEG), adefovir (ADV), ETV, LdT, and TDF</p> <p>Endpunkte: Attainment of undetectable levels of HBV DNA, normalization of serum ALT levels, HBeAg seroconversion, HBeAg loss, HBsAg loss, histologic improvement of the liver</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): The original review conducted their search up to 30 October 2009, and we included an overlap (from January 2009) in our search dates to capture any new articles published around the time of the original search.</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 22 studies were identified (7508 patients): 12 studies analysed HBeAg-positive patients, six analysed HBeAg-negative patients, and</p>

four evaluated both HBeAg-positive and HBeAg-negative patients. We identified 15 trials that were multicentred, 14 of which were international trials.

Qualitätsbewertung der Studien: The Cochrane risk of bias tool was used to assess study quality.

3. Ergebnisdarstellung

Studienqualität:



- ➔ We used Bayesian random effects NMA to incorporate both direct and indirect evidence into our analysis.
- ➔ Twelve treatments were identified, including five combination therapies: LAM, PEG, ADV, ETV, LdT, TDF, PLA, LAM plus PEG, LAM plus LdT, LAM plus ADV, ETV plus TDF, and PEG plus ADV

→ 12 studies analysed HBeAg-positive patients, 6 analysed HBeAgnegative patients, and four evaluated both.

HBeAg-positive patients

- For HBeAg-positive patients: TDF had the highest rankings over key outcomes: highest probability of being ranked first for HBV DNA reduction (0.93) and ALT normalization (0.37); the highest probability of outcome in HBV DNA (0.92, 95% CrI 0.74–0.99); and significantly increased odds of reduction in HBV DNA compared with all other treatments (OR, 95% CrI of TDF vs. LAM (33.0, 6.99–292.7).
- For HBV DNA outcome, PEG plus LAM had significantly increased odds of HBV DNA reduction compared with PEG or LAM alone (PEG: OR 3.13, 95% CrI 1.15–8.48; LAM: OR 5.86, 95% CrI 2.31–13.87).
- ETV was ranked second for ALT normalization but the only significant difference in ORs was with LAM for the HBV DNA outcome. PLA ranked bottom for all outcomes and this was also reflected in the ORs, where PLA had reduced odds of HBV DNA reduction compared with all other treatments.

→ *However, for the majority of treatment comparisons the associated CrIs are wide meaning large uncertainty in differences between treatments.*

- For HBeAg-negative patients: The large network (seven therapies) ranked entecavir alone or in combination with tenofovir highly for reduction in HBV DNA and histologic improvement. In the smaller network (three therapies), tenofovir ranked first for undetectable HBV DNA and histologic improvement. No data existed to directly or indirectly compare these treatments.
- For HBeAg-negative patients: Two disconnected networks were analysed. The larger network contained seven treatments: LAM, PEG, ETV, LdT, LAM plus PEG, PEG plus ADV and ETV plus TDF.
 - In this network, ETV and ETV plus TDF had the highest ranking overall. For HBV DNA, ETV plus TDF had the highest probability of being ranked first (0.54) and highest probability of an outcome (0.93, 95% CrI 0.49–0.99), followed by ETV alone (probability of being ranked first: 0.22; probability of an outcome: 0.90, 95% CrI 0.64–0.98). ETV was also ranked second for ALT normalization and first for histological improvement.
 - For all outcomes, there were no significant differences in ORs between any of the treatments comparisons.
- The smaller network contained only three treatments: TDF,

	<p>ADV, and PLA. TDF was ranked first for undetectable HBV DNA and histologic improvement, and second for ALT normalization. ADV was ranked first for ALT normalization and second in the other two outcomes.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Of all pairwise comparisons, the only significant difference was found between ADV versus PLA, and TDF versus PLA, where ADV and TDF were shown to be superior to PLA. For all outcomes, there was no significant difference between TDF and ADV in HBV DNA normalization; ALT normalization; histological improvement.
	<p>4. Fazit der Autoren: <i>For HBeAg-positive patients tenofovir is the most effective at increasing efficacy, whereas for HBeAg-negative patients, either tenofovir or entecavir is most effective. Further research should focus on strengthening the network connections, in particular comparing tenofovir and entecavir in HBeAg-negative patients.</i></p> <p>5. Hinweise durch FB Med</p> <ul style="list-style-type: none"> • Small numbers of studies available comparing particular treatments, and small numbers of participants and low event rate within those trials where data is available.

Leitlinien

<p>EASL, 2012 [1] EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection</p>	<p>Fragestellung/Zielsetzung: The objective of this manuscript is to update the recommendations for the optimal management of chronic HBV infection.</p>
	<p>Methodik</p> <p>These EASL CPGs represent an update of the last EASL HBV CPGs published in early 2009. They were developed by a CPG Panel of experts chosen by the EASL Governing Board, peer-reviewed by the experts of the 2009 HBV CPGs and approved by the EASL Governing Board. The CPGs have been based as far as possible on evidence from existing publications, and, if evidence was unavailable, on the experts' personal experience and opinion.</p> <p>Manuscripts and abstracts of important meetings published prior to September 2011 have been evaluated. The evidence and recommendations in these guidelines have been graded according to the Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation (GRADE) system.</p> <p>The strength of recommendations thus reflects the quality of</p>

underlying evidence.

Grading of evidence	Notes	Symbol
High quality	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect	A
Moderate quality	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate	B
Low or very low quality	Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate. Any estimate of effect is uncertain	C
Grading of recommendation	Notes	Symbol
Strong recommendation warranted	Factors influencing the strength of the recommendation included the quality of the evidence, presumed patient-important outcomes, and cost	1
Weaker recommendation	Variability in preferences and values, or more uncertainty; more likely a weak recommendation is warranted Recommendation is made with less certainty; higher cost or resource consumption	2

Empfehlungen:

Currently, there are two different treatment strategies for both HBeAg-positive and HBeAg-negative CHB patients: treatment of finite duration with (PEG-)IFN or a NA and long-term treatment with NA(s).

The main theoretical advantages of (PEG-)IFN are the absence of resistance and the potential for immune-mediated control of HBV infection with an opportunity to obtain a sustained virological response off-treatment and a chance of HBsAg loss in patients who achieve and maintain undetectable HBV DNA. Frequent side effects and subcutaneous injection are the main disadvantages of (PEG-)IFN treatment. (PEG-)IFN is contraindicated in patients with decompensated HBV-related cirrhosis or autoimmune disease, in patients with uncontrolled severe depression or psychosis, and in female patients during pregnancy (**LoE: A1**).

Entecavir and tenofovir are potent HBV inhibitors with a high barrier to resistance. Thus, they can be confidently used as first-line monotherapies (**LoE: A1**).

The other three NAs may only be used in the treatment of CHB if more potent drugs with high barrier to resistance are not available or appropriate (**LoE: A1**). Lamivudine is an inexpensive agent, but engenders very high rates of resistance with long-term monotherapy. Adefovir is less efficacious and more expensive than tenofovir, engendering higher rates of resistance. Telbivudine is a potent inhibitor of HBV replication, but, due to a lower barrier to resistance, a high incidence of resistance has been observed in patients with high baseline HBV DANN levels and in those with detectable HBV DNA after 6 months of therapy; resistance rates to telbivudine are relatively low in patients with low baseline viremia ($<2 \times 10^8$ IU/ml for HBeAg-positive and $<2 \times 10^6$ IU/ml for HBeAg-negative patients) who achieve undetectable HBV DNA at 6 months of therapy.

(1) Treatment of finite duration with (PEG-)IFN or a NA. This strategy is intended to achieve a sustained off-treatment virological response (**LoE: A1**).

- PEG-IFN, if available, has replaced standard IFN in the treatment of CHB mostly due to its easier applicability (once weekly administration). It can also be used for HBeAg-negative patients, as it is practically the only option that may offer a chance for sustained off-treatment response after a finite duration of therapy. Full information about the advantages, adverse events and inconveniences of (PEG-)IFN versus Nas should be provided so the patient can participate in the decision **(LoE: A1)**.
- The combination of PEG-IFN with lamivudine showed a higher on-treatment virological response but did not show a higher rate of sustained off-treatment virological or serological response. The combination of PEG-IFN with telbivudine showed a potent antiviral effect, but it is prohibited because of a high risk of severe polyneuropathy. Thus, presently the combinations of PEG-IFN with lamivudine or telbivudine are not recommended **(LoE: A1)**. There is limited information on the efficacy and safety of combination of PEG-IFN with other NAs and presently this type of combination is not recommended.
- Finite-duration treatment with a NA is achievable for HBeAg-positive patients who seroconvert to anti-HBe on treatment. However, treatment duration is unpredictable prior to therapy as it depends on the timing of anti-HBe seroconversion and the treatment continuation post anti-HBe seroconversion. Anti-HBe seroconversion may not be durable after NAs discontinuation, at least with less potent agents, in a substantial proportion of these patients requiring close virologic monitoring after treatment cessation.
- An attempt for finite NA treatment should use the most potent agents with the highest barrier to resistance to rapidly reduce levels of viremia to undetectable levels and avoid breakthroughs due to HBV resistance **(LoE: A1)**. Once anti-HBe seroconversion occurs during NA administration, treatment should be prolonged for an additional 12 months; a durable off-treatment response (persistence of anti-HBe seroconversion) can be expected in 40–80% of these patients **(LoE: B1)**.

(2) Long-term treatment with NA(s). This strategy is necessary for patients who are not expected or fail to achieve a sustained off-treatment virological response and require extended therapy, i.e. for HBeAg-positive patients who do not develop anti-HBe seroconversion and HBeAg-negative patients. This strategy is also recommended in patients with cirrhosis irrespective of HBeAg status or anti-HBe seroconversion on

treatment (**LoE: C1**).

The most potent drugs with the optimal resistance profile, i.e. tenofovir or entecavir, should be used as first-line monotherapies (**LoE: A1**). It is optimal to achieve and maintain undetectable HBV DANN level tested by real-time PCR, whatever the drug used (**LoE: B1**).

The long-term effects, safety and tolerability of entecavir and tenofovir are still unknown. Treatment with either tenofovir or entecavir monotherapy for P3 years achieves maintained virological remission in the vast majority of patients (**LoE: A1**). There are as yet no data to indicate an advantage of de novo combination treatment with NAs in NA naive patients receiving either entecavir or tenofovir (**LoE: C1**).

Treatment failure

It is important to distinguish between primary non-response, partial virological response and virological breakthrough
(1) *Primary non-response*. Primary non-response is rarely observed with entecavir or tenofovir, telbivudine or lamivudine. In patients with primary non-response to any NA, it is important to check for compliance. In a compliant patient with a primary non-response, genotyping of HBV strains for identification of possible resistance mutations may help in formulating a rescue strategy that must reasonably be based on an early change to a more potent drug that is active against the resistant HBV variant (**LoE: B1**). Primary non-response seems to be more frequent with adefovir (approximately 10–20%) than with other NAs because of suboptimal antiviral efficacy. In NA(s) naive patients with primary non-response to adefovir, a rapid switch to tenofovir or entecavir is recommended (**LoE: B1**).

(2) *Partial virological response*. Partial virological response may be encountered with all available NAs. It is always important to check for compliance. In patients receiving lamivudine or telbivudine (drugs with a low genetic barrier to resistance) with a partial virological response at week 24 or in patients receiving adefovir (moderately potent drug that engenders relatively late emergence of resistance) with a partial response at week 48, change to a more potent drug (entecavir or tenofovir), preferentially without cross-resistance, is recommended (**LoE: A1**).

The optimal management of patients with partial virological response under entecavir or tenofovir (highly potent drugs with a high genetic barrier to resistance) is currently debatable. In such patients with a partial virological response at week 48, the HBV DNA levels at week 48 and their kinetics must be taken into account. Patients with declining serum HBV DNA levels

	<p>may continue treatment with the same agent (entecavir or tenofovir) given the rise in rates of virological response over time and the very low risk of resistance with long-term monotherapy with both these agents (LoE: B1). Some experts would suggest adding the other drug in order to prevent resistance in the long term, particularly in the rare patients without further HBV DNA decline despite drug compliance (LoE: C2).</p> <p><i>(3) Virological breakthrough.</i> Virological breakthrough in compliant patients is related to the development of HBV drug resistance. Testing for genotypic resistance may be performed in compliant patients with confirmed virological breakthroughs, although it is not absolutely necessary for NA naive patients with confirmed virological breakthroughs under monotherapy with lamivudine or telbivudine (LoE: B1). The rates of resistance at 5 years in NA naive patients are <1.5% and 0% for entecavir and tenofovir, respectively; thus, virological breakthroughs in NA naive patients receiving entecavir or tenofovir are usually due to poor drug compliance.</p> <p>In case of resistance [...]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lamivudine resistance: switch to tenofovir (add adefovir if tenofovir is not available) (LoE: B1). • Adefovir resistance: if the patient was NA naive before adefovir, switch to entecavir or tenofovir (LoE: B1); entecavir may be preferred in such patients with high viraemia (LoE: C2). If the patient had prior lamivudine resistance, switch to tenofovir and add a nucleoside analogue (LoE: C1). • Telbivudine resistance: switch to or add tenofovir (add adefovir if tenofovir is not available) (LoE: C1). • Entecavir resistance: switch to or add tenofovir (add adefovir if tenofovir is not available) (LoE: C1). • Tenofovir resistance: tenofovir resistance has not been detected to date and therefore there is no experience, but it seems reasonable to add entecavir, telbivudine, lamivudine or emtricitabine if tenofovir resistance is confirmed (LoE: C2). A switch to entecavir may be sufficient if the patient has not been treated with lamivudine in the past, while adding entecavir may be the preferred option for patients with prior lamivudine resistance (LoE: C2).
<p>KASL, 2016 [2]. KASL clinical practice guidelines: management of</p>	<p>Fragestellung/Zielsetzung: In 2015, the objective of this manuscript was to update the recommendations for management of CHB, including epidemiology, prevention, natural history, diagnosis, treatment, monitoring, drug resistance mutations and treatment of special populations discussed herein</p>

chronic hepatitis B

based on current evidences or if, evidences lack, on expert opinions after deliberation.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Developer and funding: The CHB Clinical Practice Guideline Revision Committee (CPGRC) comprising 17 hepatologists and 1 pediatrician was formed with support from the KASL. All of the required funding was provided by the KASL. Each member of the CHB-CPGRC collected and evaluated evidence, and contributed to writing the manuscript. Conflicts of interest of the CHB-CPGRC members are summarized in Conflicts of interest.

Evidence collection: Relevant evidences obtained from a comprehensive literature search using MEDLINE (up to 2015) were systematically reviewed and selected. The languages were limited to English and Korean.

Levels of evidence and grades of recommendation: The evidence and recommendations were graded according to Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) system with minor modifications

Quality of evidence	Criteria
High (A)	Further research is unlikely to change confidence in the estimate of the clinical effect
Moderate (B)	Further research may change confidence in the estimate of the clinical effect
Low (C)	Further research is very likely to impact confidence on the estimate of clinical effect
Strength of recommendations	Criteria
Strong (1)	Factors influencing the strength of the recommendation included the quality of the evidence, presumed patient-important outcomes, and cost
Weak (2)	Variability in preferences and values, or more uncertainty. Recommendation is made with less certainty, higher cost or resource consumption

NOTE. Of the quality levels of evidence, we excluded "very low quality (D)" from the guidelines for convenience. This was originally included in the GRADE system and indicates that the estimate of effect is highly uncertain.

Empfehlungen

HBeAg-positive CHB

1. HBeAg positive CHB patients with HBV DNA \geq 20,000 IU/mL, plus serum AST or ALT \geq 2 ULN or significant histologic changes such as inflammation or fibrosis (\geq moderate necroinflammation; \geq periportal fibrosis) on biopsy should be considered for treatment. (**LoE: A1**). Treatment can be delayed for 3–6 months if spontaneous HBeAg seroconversion is expected (**LoE: B2**). However, patients with apparent or anticipated liver failure (i.e., those with jaundice, prolonged PT, hepatic encephalopathy, and ascites) should be treated promptly (**LoE: B1**).

2. For those with HBV DNA \geq 20,000 IU/mL and serum AST or ALT $<$ 2 ULN, observation or liver biopsy can be considered. Antiviral treatment is recommended for those showing subsequent elevation of serum ALT or AST, or significant

	<p>histologic changes such as inflammation or fibrosis on biopsy (LoE: A1).</p> <p>3. Monotherapy with tenofovir, entecavir, or peginterferon-α is preferred (LoE: A1).</p> <p>HBeAg-negative CHB</p> <p>1. HBeAg negative CHB patients with HBV DNA \geq 2,000 IU/mL plus serum AST or ALT \geq 2 ULN or significant pathologic changes such as inflammation or fibrosis on biopsy should be considered for treatment (LoE: A1).</p> <p>2. For those with HBV DNA \geq 2,000 IU/mL and serum AST or ALT $<$ 2 ULN, observation or liver biopsy can be considered. Antiviral treatment is recommended for those showing subsequent elevation of serum ALT or AST, or significant pathologic changes such as inflammation or fibrosis on biopsy (LoE: A1).</p> <p>3. Monotherapy with tenofovir, entecavir, or peginterferon-α is preferred (LoE: A1).</p>
<p>Coffin CS et al., 2012 [7]. Management of chronic hepatitis B: Canadian Association for the Study of the Liver consensus guidelines</p>	<p>Zielsetzung: The report presents the recommendations representing the best medical practice in the assessment and the management of chronic hepatitis B infection.</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>The process used to arrive at consensus was as follows: An Organizing Committee was appointed by the CASL and the Canadian Liver foundation. This committee invited expert speakers to review the current literature on different topics. After the presentation, questions from the audience were addressed. A Writing Committee, selected by the Organizing Committee, assessed the information from the presentatios and from other sources, and prepared a document that was circulated to the speakers for comment. The strength of the recommendations and the evidence supporting the recommendations have been evaluated and graded according to the grading system adapted from the American College of Cardiology and the American Heart Association Practice Guidelines and the Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation (GRADE) system</p>

	<p>Adapted grading system for recommendations</p> <hr/> <p>Classification Description</p> <hr/> <p>Class of evidence</p> <hr/> <p>Class 1 Strong recommendation There is high-quality evidence that supports the usefulness or efficacy of a given diagnostic test or treatment</p> <p>Class 2 On the balance of evidence and opinion, there is support in favour of the usefulness or efficacy of a given diagnostic test or treatment</p> <p>Class 2a Weight of evidence/opinion is in favour of usefulness/efficacy</p> <p>Class 2b Usefulness/efficacy is less well established by evidence/opinion</p> <p>Class 3 Cannot be recommended Conditions for which there is evidence and/or general agreement that a diagnostic evaluation, procedure or treatment is not useful or effective and in some cases may be harmful</p> <hr/> <p>Grade of evidence</p> <hr/> <p>Level A High-quality evidence from multiple randomized clinical trials or meta-analyses</p> <p>Level B Data from a single randomized trial, or nonrandomized studies Further information might have an impact on our confidence of the practice</p> <p>Level C Consensus opinion of experts, or case studies Further information is needed to support the practice</p> <hr/> <p>Empfehlungen</p> <p>The consensus guideline committee has recommended that PEG IFN remain one of the first-line treatments for chronic hepatitis B (Class 2a, Level A).</p> <p>Tenofovir or entecavir is first-line therapy for treatment-naive HBV patients because they are the most potent agents available with no (tenofovir) or very low (entecavir) rates of antiviral resistance (Class 1, Level A).</p> <p>Tenofovir is first-line therapy for lamivudine-resistant HBV. Entecavir should not be used in this setting due to the risk of development of entecavir resistance (Class 1, Level A).</p> <p>The treatment of choice for lamivudine-resistant HBV infection is tenofovir (Class 2, Level A).</p>
<p>WHO, 2015 [21]. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection.</p>	<p>Zielsetzung: The present guidelines are the first WHO guidelines on the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B virus (HBV) infection – defined as persistence of hepatitis B surface antigen (HBsAg) for six months or more. They provide a framework for the development or strengthening of hepatitis B treatment programmes in LMICs, but are also of relevance to some high-income countries.</p>

	<p>Methodik</p> <p>These WHO guidelines were developed following the recommendations for standard guidelines as described in the WHO Handbook for Guideline Development, 2012.</p> <p>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) framework was followed for this process. A Guidelines Development Group was formed, ensuring representation from various stakeholder groups, including members of organizations that represent persons living with chronic hepatitis, advocacy groups, researchers, clinicians and programme managers. Geographical representation and gender balance were also considerations in selecting Group members. There was an initial scoping and planning process to formulate questions across the continuum of hepatitis B care and treatment most relevant to LMICs and determine patient-important outcomes. These questions were structured in PICO format (population, intervention, comparison, outcomes) and patient-important outcomes were identified for each research question.</p> <p>Systematic reviews and meta-analyses of the primary literature were commissioned externally to address the research questions and patient-important outcomes. Criteria for inclusion and exclusion of literature (e.g. study design, sample size, duration of follow up) for the reviews were based on the evidence needed and available to answer the research questions.</p> <p>The quality of the evidence was assessed and either rated down or rated up based on the following criteria: rated down based on (i) risk of bias (using the Cochrane Risk of Bias assessment tool), including publication bias; (ii) inconsistency or heterogeneity; (iii) indirectness (addressing a different population than the one under consideration); or (iv) imprecision. Conversely, the quality of the evidence was rated up if there was no reason to rate it down, and if it met any of the following three criteria: (i) large effect size; (ii) dose–response; or (iii) plausible residual confounders (i.e. when biases from a study might be reducing the estimated apparent intervention effect). Based on the rating of the available evidence, the quality of evidence was categorized as high, moderate, low or very low.</p>
--	---

TABLE 2.1 GRADE categories of the quality of evidence (4–10)

Level of evidence	Rationale
High	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the effect.
Low	Further research is very likely to have an estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low	Any estimate of effect is very uncertain.

TABLE 2.2 Key domains considered in determining the strength of recommendations

Domain	Rationale
Benefits and risks	Desirable effects (benefits) need to be weighed against undesirable effects (risks). The more that the benefits outweigh the risks, the more likely that a strong recommendation will be made.
Values and preferences (acceptability)	If the recommendation is likely to be widely accepted or highly valued, a strong recommendation will probably be made. If there are strong reasons that the recommended course of action is unlikely to be accepted, a conditional recommendation is more likely to be made.
Costs and financial implications (resource use)	Lower costs (monetary, infrastructure, equipment or human resources) or greater cost-effectiveness will more likely result in a strong recommendation.
Feasibility	If an intervention is achievable in a setting where the greatest impact is expected, a strong recommendation is more probable.

RECOMMENDATIONS: FIRST-LINE ANTIVIRAL THERAPIES FOR CHRONIC HEPATITIS B:

- In all adults, adolescents and children aged 12 years or older in whom antiviral therapy is indicated, the nucleos(t)ide analogues (NAs) which have a high barrier to drug resistance (tenofovir or entecavir) are recommended. Entecavir is recommended in children aged 2–11 years. **(Strong recommendation, moderate quality of evidence)**
- NAs with a low barrier to resistance (lamivudine, adefovir or telbivudine) can lead to drug resistance and are not recommended. **(Strong recommendation, moderate quality of evidence)**

Existing recommendation for HBV/HIV coinfecting persons¹:

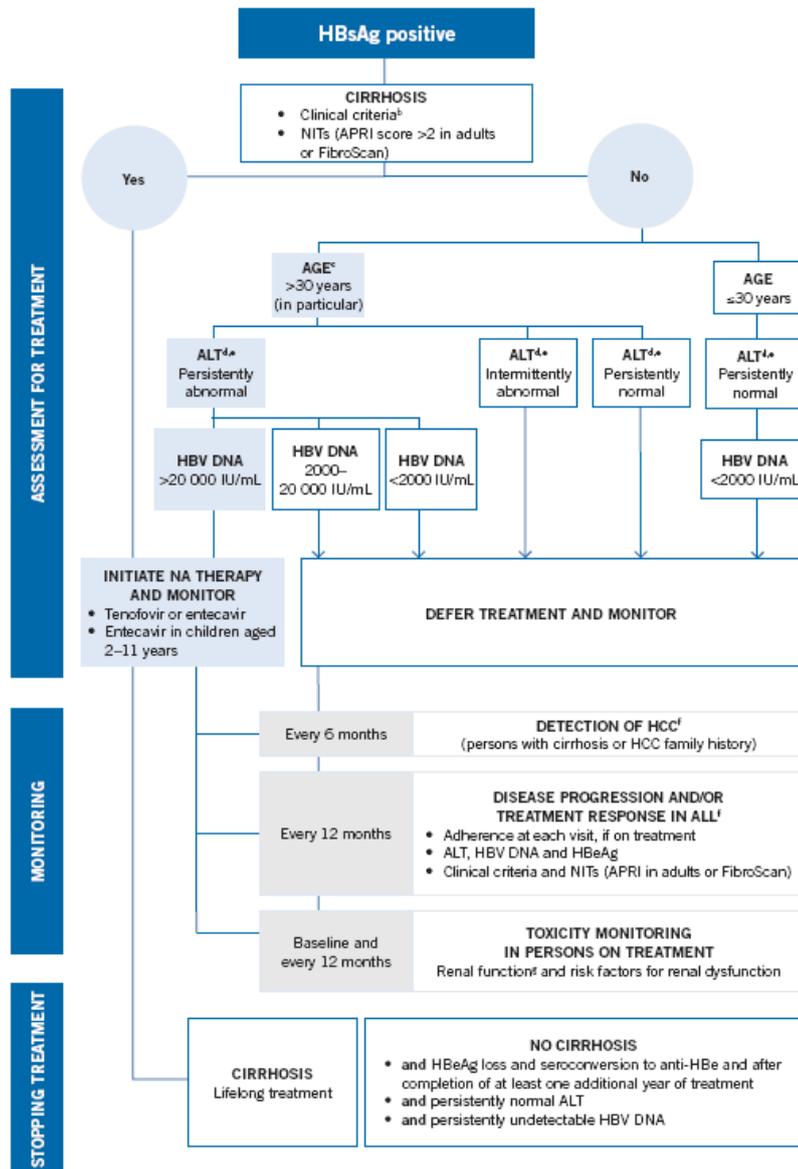
- In HBV/HIV-coinfecting adults, adolescents and children aged 3 years or older, tenofovir + lamivudine (or emtricitabine) + efavirenz as a fixed-dose combination is recommended as the preferred option to initiate ART. **(Strong recommendation, moderate quality of evidence)**

¹ Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2013. These guidelines will be updated in 2015.

RECOMMENDATIONS: SECOND-LINE ANTIVIRAL THERAPIES FOR MANAGEMENT OF TREATMENT FAILURE

- In persons with confirmed or suspected antiviral resistance (i.e. history of prior exposure or primary non-response) to lamivudine, entecavir, adefovird or telbivudine, a switch to tenofovir is recommended. (*Strong recommendation, low quality of evidence*)

ALGORITHM OF WHO RECOMMENDATIONS ON THE MANAGEMENT OF PERSONS WITH CHRONIC HEPATITIS B INFECTION^a



NICE, 2013 [18].
Chronic hepatitis B

Zielsetzung: Guidance on chronic Hepatitis B

Methodik

Methodenreport beschreibt systematische Evidenzaufbereitung und Konsensusprozesse (je nach Bedarf formal oder informal) - eigene Checklisten - Anwendung von GRADE - GoR schlagen sich in den Formulierungen wider "To avoid giving the impression that higher grade recommendations are of higher priority for implementation, NICE no longer assigns grades to

	<p>recommendations.“</p> <p>Empfehlungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • If you are starting drug treatment for the first time and your liver continues to work adequately (called compensated liver disease), you should be offered a drug called peginterferon alfa-2a as a first course of treatment. • You may need to change treatment if monitoring tests suggest this is needed. If so, your doctor will offer either tenofovir disoproxil or entecavir. • Alternatively, if your treatment is working well, your doctor may advise you to stop drug treatment altogether. • Once you have started antiviral treatment, you should not stop taking it without speaking to your doctor. <p>[...] You should not be offered treatment with either telbivudine or adefovir dipivoxil because more effective drugs are now available. If you are taking one of these drugs, you should discuss this with your doctor.</p>
<p>Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), 2011 [8].</p> <p>Hepatitis-B-Virusinfektion: Prophylaxe, Diagnostik und Therapie</p>	<p>Zielsetzung: Management und die Therapie der chronischen HBV-Infektion</p> <p>Methodik</p> <p>Sonstige methodische Hinweise: Diese Leitlinie wurde >5 Jahre nicht aktualisiert und befindet sich derzeit in Überprüfung!</p> <p>Die Aktualisierung der Leitlinie erfolgte auf S3-Niveau auf Basis des Drei-Stufen-Konzepts: Eine Literaturrecherche nach bestmöglicher Evidenz und ein formaler Konsensus-Prozess waren die Kernpunkte bei der Leitlinienerstellung. Detaillierte Informationen finden Sie hierzu in einem separaten Methodenreport ((Leitlinienregister der AWMF, www.awmf.org).</p> <p>➔ Die Aktualisierung der Leitlinie beinhaltet eine kritische Würdigung der klinischen, histologischen und virologischen Diagnostik, eine transparente Stadieneinteilung und Risikobewertung sowie die Empfehlung einer risikoadaptierten antiviralen Therapie. Die aktuelle Datenlage wurde zu allen Fragestellungen eingearbeitet. Durchführung einer Konsensuskonferenz</p>

Tab. F Definition der Konsensstärke.

Konsensstärke	Zustimmung
Starker Konsens	>95 %
Konsens	>75 – 95 %
Mehrheitsentscheidung	>50 – 75 %

Tab. G Einteilung der Empfehlungsgrade.

Empfehlungsgrad ¹	Erläuterung
A	konsistent Studien mit Evidenzgrad I vorhanden
B	konsistent Studien mit Evidenzgrad II oder III bzw. Extrapolationen von Studien mit Evidenzgrad I vorhanden
C	Studien mit Evidenzgrad IV oder Extrapolationen von Studien mit Evidenzgrad II oder III

¹ Modifiziert nach „Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)“, www.sign.ac.uk. Der Empfehlungsgrad „D“ inkonsistente bzw. nicht schlüssige Studien jedes Evidenzgrades oder Expertenmeinung“ wurde nicht vergeben.

Empfehlungen:

Welche grundsätzlichen Fragen sind bei der Therapieplanung der Hepatitis B zu berücksichtigen?

- Bei der Auswahl der Medikamente zur Therapie der Hepatitis B soll zunächst geprüft werden, ob eine Alpha-Interferontherapie möglich und sinnvoll ist (**LoE: A**).
- Die Auswahl von Nukleos(t)id-Analoga sollte das Stadium der Lebererkrankung, die Höhe der HBV-Virämie sowie evtl. Vortherapien berücksichtigen (**LoE: B**). Liegt eine Leberzirrhose oder eine Viruslast von > 10⁶ IU/ml vor, sollte primär eine Substanz mit hoher genetischer Resistenzbarriere eingesetzt werden (**LoE: B**).
Abstimmung: 100% (starker Konsens)

Interferon-alpha-basierte Therapie

Bei welchen Patienten soll eine Behandlung mit Interferon alpha erwogen werden?

- (PEG)-Interferon alpha ist wirksam bei HBeAg-positiven und HBeAg-negativen Patienten mit chronischer Hepatitis B und kompensierter Lebererkrankung (maximal Child-Pugh A Leberzirrhose). Nebenwirkungen und Kontraindikationen einer Therapie mit Interferon alpha sind zu beachten.
- Der Einsatz von (PEG)-Interferon alpha soll bei allen Patienten geprüft werden (**LoE: A**).
- Aufgrund der mindestens äquivalenten Ansprechraten, aber einer patientenfreundlicheren Applikation einmal pro Woche

ist die Therapie mit PEG-Interferon alpha empfehlenswerter als Standard-Interferon alpha (**LoE: C**).

Abstimmung: 100% (starker Konsens)

Therapie der chronischen Hepatitis B mit Nukleosid-Analoga oder Nukleotid-Analoga

Bei nicht ausreichendem Therapieansprechen oder Resistenz soll die Therapie angepasst werden (**LoE: A**).

- Wurde ein Nukleosid-Analogen (Lamivudin, Entecavir, Telbivudin) eingesetzt, soll eine Therapieumstellung auf Tenofovir erfolgen (**LoE: A**).
- Wurde Adefovir eingesetzt, sollte eine Therapieumstellung auf Entecavir oder Tenofovir erfolgen (**LoE: B**).
- Wurde Tenofovir eingesetzt, kann eine Therapieumstellung auf Entecavir erfolgen oder ein Nukleosid-Analogen zusätzlich gegeben werden (**LoE: C**).

Abstimmung: 96% (starker Konsens, abgestimmt durch eine zweite Delphi-Umfrage)

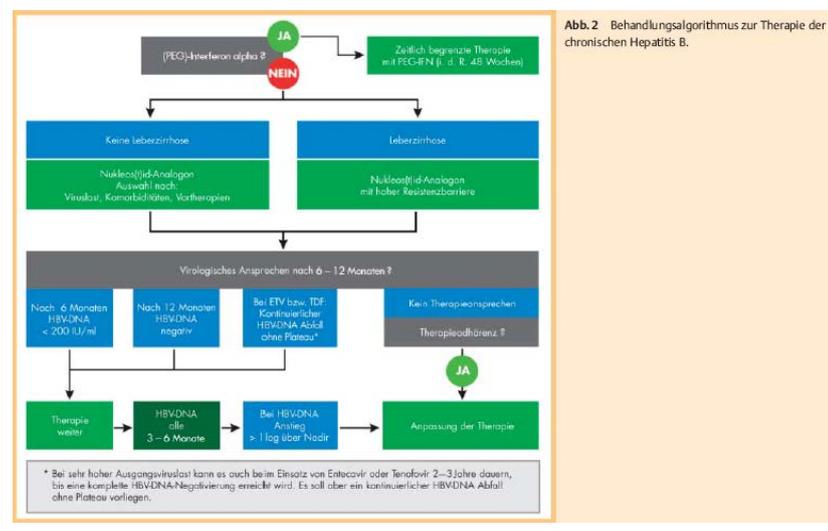


Abb. 2 Behandlungsalgorithmus zur Therapie der chronischen Hepatitis B.

Tab. 13 Vorschläge zur Therapieanpassung bei nicht ausreichendem virologischem Ansprechen oder Resistenzentwicklung unter einer Nukleos(t)id-Analoga-Monotherapie.

nicht ausreichendes Therapieansprechen/Resistenz	Therapieoption ¹
Lamivudin	Wechsel auf Tenofovir (A) (Wechsel auf Entecavir) ²
Adefovir ³	Wechsel auf Entecavir (B) Wechsel auf Tenofovir (B)
Entecavir	Wechsel auf Tenofovir (A)
Telbivudin	Wechsel auf Tenofovir (A) (Wechsel auf Entecavir) ²
Tenofovir ⁴	Wechsel auf Entecavir, oder zusätzliche Gabe von Lamivudin, Telbivudin oder Entecavir (C)

¹ Diese Vorschläge sind nicht in allen Fällen durch kontrollierte Studien belegt.

² Entecavir kann eingesetzt werden, wenn das Vorhandensein von Varianten, die mit einer Resistenz gegen Entecavir assoziiert sind, ausgeschlossen wurde und ein Einsatz von Tenofovir aus anderen Gründen nicht möglich/sinnvoll ist.

³ Adefovir wird nicht mehr als Primärtherapie empfohlen. Im Falle einer Therapieanpassung ist eine mögliche Vorbehandlung mit Lamivudin und das Vorliegen einer gesicherten Resistenz zu berücksichtigen.

⁴ Bei Patienten wurden bislang keine HBV-Polymersemutanten, die mit einer Tenofovir-Resistenz einhergehen, im Verlauf einer Tenofovir-Therapie nachgewiesen.

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) am 19.05.2016

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Hepatitis B] explode all trees
2	(chronic and hepatitis and b):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
3	(hbv or chb):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
4	#1 or #2 or #3
5	#1 or #2 or #3 Publication Year from 2011 to 2016, in Cochrane Reviews (Reviews only) and Technology Assessments

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 19.05.2016

#	Suchfrage
1	hepatitis b, chronic[MeSH Terms]
2	((chronic[Title/Abstract] AND hepatitis[Title/Abstract] AND b[Title/Abstract])
3	((hbv[Title/Abstract] OR chb[Title/Abstract])
4	(#1 OR #2 OR #3)
5	((((((((((treatment*[Title/Abstract] OR therapy[Title/Abstract] OR therapies[Title/Abstract] OR therapeutic[Title/Abstract] OR monotherap*[Title/Abstract] OR polytherap*[Title/Abstract] OR pharmacotherap*[Title/Abstract] OR effect*[Title/Abstract] OR efficacy[Title/Abstract] OR treating[Title/Abstract] OR treated[Title/Abstract] OR management[Title/Abstract] OR drug*[Title/Abstract])
6	(#4) AND #5
7	("Hepatitis B, Chronic/diet therapy"[Mesh] OR "Hepatitis B, Chronic/drug therapy"[Mesh] OR "Hepatitis B, Chronic/radiotherapy"[Mesh] OR "Hepatitis B, Chronic/surgery"[Mesh] OR "Hepatitis B, Chronic/therapy"[Mesh])
8	(#6) OR #7
9	(Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
10	(((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR (((((((((((HTA[Title/Abstract] OR technology assessment*[Title/Abstract] OR technology report*[Title/Abstract] OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])) OR ((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract]))))
11	(#9) OR #10
12	(#8) AND #11
13	(#12) AND ("2011/05/01"[PDAT] : "2016/05/19"[PDAT])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 19.05.2016

#	Suchfrage
1	hepatitis b[MeSH Terms]
2	((chronic[Title/Abstract]) AND hepatitis[Title/Abstract]) AND b[Title/Abstract]
3	(hepatitis[Title]) AND b[Title]
4	(hbv[Title/Abstract]) OR chb[Title/Abstract]
5	((#1) OR #2) OR #3) OR #4
6	(((((Guideline[Publication Type]) OR Practice Guideline[Publication Type]) OR Consensus Development Conference[Publication Type]) OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type]) OR guideline*[Title]) OR recommendation*[Title]
7	(#5) AND #6
8	(#7) AND ("2011/05/01"[PDAT] : "2016/05/19"[PDAT])

Literatur:

1. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012;57(1):167-185.
2. KASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B. *Clin Mol Hepatol* 2016;22(1):18-75.
3. **Bedre RH, Raj U, Misra SP, Varadwaj PK.** Antiviral therapy with nucleotide/nucleoside analogues in chronic hepatitis B: A meta-analysis of prospective randomized trials. *Indian J Gastroenterol* 2016.
4. **Chan HL, Shaikh J, Gupta S, Hamed K.** Renal Function in Nucleos(t)ide Analog-Treated Patients With Chronic Hepatitis B: A Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis. *Adv Ther* 2016.
5. **Chen L, Wang X, Zhang Q, Gong J, Shen S, Yin W, et al.** Efficacy of Tenofovir-Based Combination Therapy versus Tenofovir Monotherapy in Chronic Hepatitis B Patients Presenting with Suboptimal Responses to Pretreatment: A Meta-Analysis. *Gastroenterol Res Pract* 2016;2016:7214020.
6. **Chen Y, Ju T.** Comparative meta-analysis of adefovir dipivoxil monotherapy and combination therapy of adefovir dipivoxil and lamivudine for lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Int J Infect Dis* 2012;16(3):e152-158.
7. **Coffin CS, Fung SK, Ma MM, Canadian Association for the Study of the Liver.** Management of chronic hepatitis B: Canadian Association for the Study of the Liver consensus guidelines. *Can J Gastroenterol* 2012;26(12):917-938.
8. **Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS).** Hepatitis-B-Virusinfektion: Prophylaxe, Diagnostik und Therapie [online]. Registernummer 021-011. Düsseldorf (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2011. [Zugriff: 23.05.2016]. URL: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/021-011.html>.
9. **Govan L, Wu O, Xin Y, Hutchinson SJ, Hawkins N.** Comparative effectiveness of antiviral treatment for hepatitis B: a systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015;27(8):882-894.
10. **Huang R, Hao Y, Zhang J, Wu C.** Interferon-alpha plus adefovir combination therapy versus interferon-alpha monotherapy for chronic hepatitis B treatment: A meta-analysis. *Hepatol Res* 2013;43(10):1040-1051.
11. **Huang ZB, Zhao SS, Huang Y, Dai XH, Zhou RR, Yi PP, et al.** Comparison of the efficacy of Lamivudine plus adefovir versus entecavir in the treatment of Lamivudine-resistant chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis. *Clin Ther* 2013;35(12):1997-2006.
12. **Jiang H, Wang J, Zhao W.** Lamivudine versus telbivudine in the treatment of chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013;32(1):11-18.

13. **Ke W, Liu L, Zhang C, Ye X, Gao Y, Zhou S, et al.** Comparison of efficacy and safety of tenofovir and entecavir in chronic hepatitis B virus infection: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014;9(6):e98865.
14. **Kim V, Abreu RM, Nakagawa DM, Baldassare RM, Carrilho FJ, Ono SK.** Pegylated interferon alfa for chronic hepatitis B: systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat* 2016;23(3):154-169.
15. **Liang J, Tang YF, Wu FS, Deng X.** Entecavir versus lamivudine for the treatment of chronic hepatitis B: a systematic review. *Pharmazie* 2012;67(11):883-890.
16. **Liang X, Fan R, Sun J, Shaikh J, Taneja A, Gupta S, et al.** Effect of Telbivudine Versus Other Nucleos(t)ide Analogs on HBeAg Seroconversion and Other Outcomes in Patients with Chronic Hepatitis B: A Network Meta-Analysis. *Adv Ther* 2016;33(4):519-531.
17. **Liu F, Wang X, Wei F, Hu H, Zhang D, Hu P, et al.** Efficacy and resistance in de novo combination lamivudine and adefovir dipivoxil therapy versus entecavir monotherapy for the treatment-naïve patients with chronic hepatitis B: a meta-analysis. *Virology* 2014;11:59.
18. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Hepatitis B (Chronic): Diagnosis and Management of Chronic Hepatitis B in Children, Young People and Adults [online]. London (GBR): NICE; 2013. [Zugriff: 23.05.2016]. (Clinical guideline; Band 165). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg165/resources/chronic-hepatitisb-246463447237>.
19. **Sheng YJ, Liu JY, Tong SW, Hu HD, Zhang DZ, Hu P, et al.** Lamivudine plus adefovir combination therapy versus entecavir monotherapy for lamivudine-resistant chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis. *Virology* 2011;8:393.
20. **Wiens A, Lenzi L, Venson R, Correr CJ, Rotta I, Pedrosa ML, et al.** Comparative efficacy of oral nucleoside or nucleotide analog monotherapy used in chronic hepatitis B: a mixed-treatment comparison meta-analysis. *Pharmacotherapy* 2013;33(2):144-151.
21. **World Health Organization (WHO).** Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection [online]. Geneva (SUI): 2015. [Zugriff: 24.05.2016]. URL: <http://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-b-guidelines/en/>.
22. **Xie QL, Zhu Y, Wu LH, Fu LL, Xiang Y.** The Efficacy and Safety of Entecavir and Interferon Combination Therapy for Chronic Hepatitis B Virus Infection: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2015;10(7):e0132219.
23. **Zeng T, Xu H, Liu JY, Lei Y, Zhong S, Zhou Z.** Entecavir plus adefovir combination therapy versus lamivudine add-on adefovir for lamivudine-resistant chronic hepatitis B: A meta-analysis. *J Clin Pharmacol* 2014;54(9):959-967.
24. **Zuo SR, Zuo XC, Wang CJ, Ma YT, Zhang HY, Li ZJ, et al.** A meta-analysis comparing the efficacy of entecavir and tenofovir for the treatment of chronic hepatitis B infection. *J Clin Pharmacol* 2015;55(3):288-297.

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

Inhalt

Systematische Recherche	2
Indikation.....	2
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien	3
IQWiG-Berichte/G-BA-Beschlüsse.....	4
Cochrane Reviews.....	4
Systematische Reviews	4
Leitlinien	6
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	12
Literatur.....	14

Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Chronische Hepatitis B* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 22.03.2017 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 863 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 5 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Indikation

Zur Behandlung der chronischen Hepatitis B (CHB)-Infektion bei Jugendlichen (von 12 bis <18 Jahren mit einem Körpergewicht von mind. 35 kg).

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien

Übersicht zVT, Tabellen „I. Zweckmäßige Vergleichstherapie“ und „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet.“

Abkürzungen:

Akdae	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
ALT	alanine aminotransferase
AST	aspartate aminotransferase
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CHB	chronische hepatitis B
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
EASL	European Association for the Study of the Liver
ETV	entecavir
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
HBeAg	hepatitis B e antigen
HBsAg	hepatitis B surface antigen
HBV	chronic hepatitis B viral infection
HCC	hepatocellular carcinoma
IFN	interferon
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KASL	Korean Association for the Study of the Liver
NA	Nucleotide Analogs
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
RCT	randomized controlled trial
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TDF	Tenofovir
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

IQWiG-Berichte/G-BA-Beschlüsse

Es wurden derzeit keine relevanten G-BA-Beschlüsse/IQWiG-Berichte identifiziert

Cochrane Reviews

Es wurden derzeit keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert

Systematische Reviews

<p>Jonas MM et al., 2016 [3].</p> <p>Antiviral therapy in management of chronic hepatitis B viral infection in children: A systematic review and meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung:</p> <p>We conducted this systematic review and meta-analysis to synthesize existing evidence about effectiveness of antiviral therapy in the management of chronic HBV infection in children.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Children (<18 years) with chronic hepatitis B</p> <p>Intervention: Antiviral drugs (siehe Ergebnisteil)</p> <p>Komparator: Placebo</p> <p>Endpunkte: cirrhosis, decompensated liver disease, HCC, ALT normalization, HBV DNA suppression, HBeAg/HBsAg seroconversion, and HBeAg/HBsAg loss</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Literature search from January 1988 to December 2014.</p> <p><u>Hinweis:</u> Due to the anticipated limited number of randomized controlled trials (RCTs) evaluating patient-important (clinical) outcomes, we included observational studies that evaluated such outcomes.</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 14 studies that enrolled 1425 children. Two studies evaluated the clinical (patient-important) outcomes of death, cirrhosis, and HCC and 12 studies reported intermediate outcomes.</p> <p><u>Hinweis:</u> 1 RCT zu tenofovir (n=106) (Murray et al. 2012) und 1 RCT zu entecavir (n=180) (Jonas et al. 2015)</p>
---	--

	<p>Qualitätsbewertung der Studien: To measure the overall heterogeneity across the included studies, we calculated the I² statistic, with I² >50% suggesting high heterogeneity. Two reviewers independently assessed the risk of bias (i.e., systematic error) using the Cochrane risk of bias tool and the Newcastle-Ottawa Scale for RCTs and observational studies. Quality of evidence (i.e., certainty in the estimates) was evaluated using the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation approach. Criteria used to evaluate quality of evidence were risk of bias, indirectness (surrogate outcomes), imprecision (wide confidence intervals), inconsistency (heterogeneity), and publication bias.</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><u>Wirksamkeit:</u></p> <p>One RCT (Murray 2012) compared <i>tenofovir</i> to placebo treatment. After 72 weeks of treatment, tenofovir demonstrated significantly higher rates of ALT normalization (RR= 2, 95% CI 1.4-2.9) and HBV DNA suppression (RR= 92.4, 95% CI 5.8-146.7) but no statistically significant effect on HBeAg clearance/loss. The quality of evidence was moderate to low due to indirectness and imprecision.</p> <p>In one RCT (Jonas 2015), <i>entecavir</i> compared to placebo was associated with significantly higher ALT normalization (RR= 2.9, 95% CI 1.8-4.7), HBV DNA suppression (RR= 14.8, 95% CI 3.7-58.3), and HBeAg seroconversion (RR= 2.4, 95% CI 1.1-5.5) at 48 weeks. Longer duration of treatment (96 weeks) resulted in persistently statistically significant HBeAg seroconversion (RR= 1.8, 95% CI 1.0-3.4) but not ALT normalization and HBV DNA suppression. The quality of evidence was limited due to the use of surrogate outcomes.</p> <p><u>Sicherheit:</u> Transient effects on body weight and growth have been observed; but no long-term safety issues have been identified.</p> <p><u>Quellen:</u></p> <p>Murray KF, Szenborn L, Wysocki J, Rossi S, Corsa AC, Dinh P, et al. Randomized, placebo-controlled trial of tenofovir disoproxil fumarate in adolescents with chronic hepatitis B. HEPATOLOGY 2012;56:2018-2026.</p> <p>Jonas MM, Chang M-H, Sokal E, Schwarz KB, Kelly D, Kim KM, et al. Randomized controlled trial of entecavir versus placebo in children with HBeAg-positive chronic hepatitis B. HEPATOLOGY 2015; doi: 10.1002/hep.28015.</p>
	<p>4. Fazit der Autoren:</p>

	Therapeutic choices for children with chronic hepatitis B have been limited but expanding as entecavir has recently been shown to be safe and effective in this population and data regarding pegylated IFN and tenofovir use in children are expected soon.
--	--

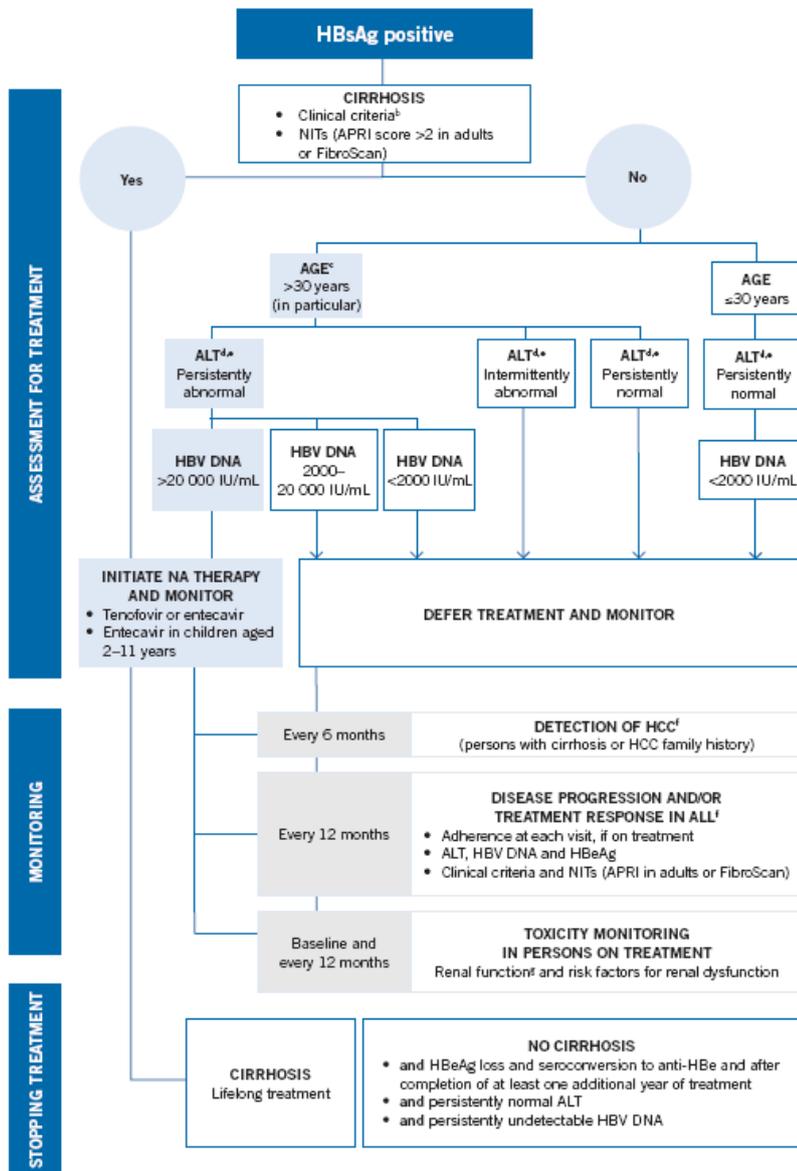
Leitlinien

<p>KASL, 2016 [2].</p> <p>KASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B</p>	<p>Fragestellung/Zielsetzung: In 2015, the objective of this manuscript was to update the recommendations for management of CHB, including epidemiology, prevention, natural history, diagnosis, treatment, monitoring, drug resistance mutations and treatment of special populations discussed herein based on current evidences or if, evidences lack, on expert opinions after deliberation.</p>														
	<p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie</p> <p>Aktualisierung der Leitlinie aus 2011, Gremium aus 17 Heptaologen und 1 Kinderarzt, systematische Recherche in Medline, formale Konsensusprozesse und externer Peer-Review, Interessenskonflikte offengelegt</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): up to 2015. The languages were limited to English and Korean.</p> <p>LoE/GoR nach Grade:</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr style="background-color: #e1f5fe;"> <th style="text-align: left;">Quality of evidence</th> <th style="text-align: left;">Criteria</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>High (A)</td> <td>Further research is unlikely to change confidence in the estimate of the clinical effect</td> </tr> <tr> <td>Moderate (B)</td> <td>Further research may change confidence in the estimate of the clinical effect</td> </tr> <tr> <td>Low (C)</td> <td>Further research is very likely to impact confidence on the estimate of clinical effect</td> </tr> <tr style="background-color: #e1f5fe;"> <th style="text-align: left;">Strength of recommendations</th> <th style="text-align: left;">Criteria</th> </tr> <tr> <td>Strong (1)</td> <td>Factors influencing the strength of the recommendation included the quality of the evidence, presumed patient-important outcomes, and cost</td> </tr> <tr> <td>Weak (2)</td> <td>Variability in preferences and values, or more uncertainty. Recommendation is made with less certainty, higher cost or resource consumption</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>NOTE. Of the quality levels of evidence, we excluded "very low quality (D)" from the guidelines for convenience. This was originally included in the GRADE system and indicates that the estimate of effect is highly uncertain.</small></p>	Quality of evidence	Criteria	High (A)	Further research is unlikely to change confidence in the estimate of the clinical effect	Moderate (B)	Further research may change confidence in the estimate of the clinical effect	Low (C)	Further research is very likely to impact confidence on the estimate of clinical effect	Strength of recommendations	Criteria	Strong (1)	Factors influencing the strength of the recommendation included the quality of the evidence, presumed patient-important outcomes, and cost	Weak (2)	Variability in preferences and values, or more uncertainty. Recommendation is made with less certainty, higher cost or resource consumption
	Quality of evidence	Criteria													
High (A)	Further research is unlikely to change confidence in the estimate of the clinical effect														
Moderate (B)	Further research may change confidence in the estimate of the clinical effect														
Low (C)	Further research is very likely to impact confidence on the estimate of clinical effect														
Strength of recommendations	Criteria														
Strong (1)	Factors influencing the strength of the recommendation included the quality of the evidence, presumed patient-important outcomes, and cost														
Weak (2)	Variability in preferences and values, or more uncertainty. Recommendation is made with less certainty, higher cost or resource consumption														
<p>Empfehlungen</p> <p><u>What is the optimal management of CHB in children?</u></p> <p>1. HBeAg-positive CHB children with an HBV DNA level >20,000 IU/mL and HBeAg-negative CHB children with an HBV DNA level >2,000 IU/mL should be considered for treatment when the AST or ALT level is > 2 ULN for at least 6 months, or moderate-to-severe necroinflammation or periportal fibrosis is evident in a liver biopsy. (A1)</p> <p>2. Tenofovir, entecavir or interferon-α is the first-line therapy in children with CHB. (B1) Data on peginterferon are currently</p>															

	<p>scarce, but its use in children can be based on the results of studies involving adults. (C1)</p> <p>3. If antiviral resistance develops, it should be treated in accordance with the guidelines for antiviral resistance management in adults. (B1)</p>																				
<p>WHO, 2015 [5]. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection.</p>	<p>Zielsetzung: The present guidelines are the first WHO guidelines on the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B virus (HBV) infection – defined as persistence of hepatitis B surface antigen (HBsAg) for six months or more.</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie</p> <p>Systematische Recherche und Aufbereitung, Konsensusprozesse, externs Peer-Review-Verfahren, weitere Methodik in Handbuch beschrieben, Interessenskonflikte offengelegt</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): nicht beschrieben</p> <p>LoE/GoR nach GRADE</p> <p>TABLE 2.1 GRADE categories of the quality of evidence (4–10)</p> <table border="1" data-bbox="528 1106 1326 1350"> <thead> <tr> <th>Level of evidence</th> <th>Rationale</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>High</td> <td>Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.</td> </tr> <tr> <td>Moderate</td> <td>Further research is likely to have an important impact on our confidence in the effect.</td> </tr> <tr> <td>Low</td> <td>Further research is very likely to have an estimate of effect and is likely to change the estimate.</td> </tr> <tr> <td>Very low</td> <td>Any estimate of effect is very uncertain.</td> </tr> </tbody> </table> <p>TABLE 2.2 Key domains considered in determining the strength of recommendations</p> <table border="1" data-bbox="528 1458 1326 1816"> <thead> <tr> <th>Domain</th> <th>Rationale</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Benefits and risks</td> <td>Desirable effects (benefits) need to be weighed against undesirable effects (risks). The more that the benefits outweigh the risks, the more likely that a strong recommendation will be made.</td> </tr> <tr> <td>Values and preferences (acceptability)</td> <td>If the recommendation is likely to be widely accepted or highly valued, a strong recommendation will probably be made. If there are strong reasons that the recommended course of action is unlikely to be accepted, a conditional recommendation is more likely to be made.</td> </tr> <tr> <td>Costs and financial implications (resource use)</td> <td>Lower costs (monetary, infrastructure, equipment or human resources) or greater cost-effectiveness will more likely result in a strong recommendation.</td> </tr> <tr> <td>Feasibility</td> <td>If an intervention is achievable in a setting where the greatest impact is expected, a strong recommendation is more probable.</td> </tr> </tbody> </table> <hr/> <p>RECOMMENDATIONS: FIRST-LINE ANTIVIRAL THERAPIES FOR CHRONIC HEPATITIS B:</p> <ul style="list-style-type: none"> • In all adults, adolescents and children aged 12 years or older in whom antiviral therapy is indicated, the nucleos(t)ide 	Level of evidence	Rationale	High	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.	Moderate	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the effect.	Low	Further research is very likely to have an estimate of effect and is likely to change the estimate.	Very low	Any estimate of effect is very uncertain.	Domain	Rationale	Benefits and risks	Desirable effects (benefits) need to be weighed against undesirable effects (risks). The more that the benefits outweigh the risks, the more likely that a strong recommendation will be made.	Values and preferences (acceptability)	If the recommendation is likely to be widely accepted or highly valued, a strong recommendation will probably be made. If there are strong reasons that the recommended course of action is unlikely to be accepted, a conditional recommendation is more likely to be made.	Costs and financial implications (resource use)	Lower costs (monetary, infrastructure, equipment or human resources) or greater cost-effectiveness will more likely result in a strong recommendation.	Feasibility	If an intervention is achievable in a setting where the greatest impact is expected, a strong recommendation is more probable.
Level of evidence	Rationale																				
High	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.																				
Moderate	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the effect.																				
Low	Further research is very likely to have an estimate of effect and is likely to change the estimate.																				
Very low	Any estimate of effect is very uncertain.																				
Domain	Rationale																				
Benefits and risks	Desirable effects (benefits) need to be weighed against undesirable effects (risks). The more that the benefits outweigh the risks, the more likely that a strong recommendation will be made.																				
Values and preferences (acceptability)	If the recommendation is likely to be widely accepted or highly valued, a strong recommendation will probably be made. If there are strong reasons that the recommended course of action is unlikely to be accepted, a conditional recommendation is more likely to be made.																				
Costs and financial implications (resource use)	Lower costs (monetary, infrastructure, equipment or human resources) or greater cost-effectiveness will more likely result in a strong recommendation.																				
Feasibility	If an intervention is achievable in a setting where the greatest impact is expected, a strong recommendation is more probable.																				

	<p>analogues (NAs) which have a high barrier to drug resistance (tenofovir or entecavir) are recommended. Entecavir is recommended in children aged 2–11 years. (Strong recommendation, moderate quality of evidence)</p> <ul style="list-style-type: none">• NAs with a low barrier to resistance (lamivudine, adefovir or telbivudine) can lead to drug resistance and are not recommended. (Strong recommendation, moderate quality of evidence) <p>Existing recommendation for HBV/HIV coinfecting persons¹:</p> <ul style="list-style-type: none">• In HBV/HIV-coinfecting adults, adolescents and children aged 3 years or older, tenofovir + lamivudine (or emtricitabine) + efavirenz as a fixed-dose combination is recommended as the preferred option to initiate ART. (Strong recommendation, moderate quality of evidence) <p>¹ Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2013. These guidelines will be updated in 2015.</p>
--	---

ALGORITHM OF WHO RECOMMENDATIONS ON THE MANAGEMENT OF PERSONS WITH CHRONIC HEPATITIS B INFECTION*



EASL, 2012 [1]

EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection

Fragestellung/Zielsetzung: The objective of this manuscript is to update the recommendations for the optimal management of chronic HBV infection.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Aktualisierung der Leitlinie aus 2009, systematische Recherche und Aufbereitung der Literatur, informelle Konsensusprozesse, externer Peer-Review, Interessenskonflikte offengelegt

Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis September 2011

LoE/GoR nach GRADE:

	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Grading of evidence</th> <th>Notes</th> <th>Symbol</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>High quality</td> <td>Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect</td> <td>A</td> </tr> <tr> <td>Moderate quality</td> <td>Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate</td> <td>B</td> </tr> <tr> <td>Low or very low quality</td> <td>Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate. Any estimate of effect is uncertain</td> <td>C</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Grading of recommendation</th> <th>Notes</th> <th>Symbol</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Strong recommendation warranted</td> <td>Factors influencing the strength of the recommendation included the quality of the evidence, presumed patient-important outcomes, and cost</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Weaker recommendation</td> <td>Variability in preferences and values, or more uncertainty: more likely a weak recommendation is warranted Recommendation is made with less certainty; higher cost or resource consumption</td> <td>2</td> </tr> </tbody> </table>	Grading of evidence	Notes	Symbol	High quality	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect	A	Moderate quality	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate	B	Low or very low quality	Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate. Any estimate of effect is uncertain	C	Grading of recommendation	Notes	Symbol	Strong recommendation warranted	Factors influencing the strength of the recommendation included the quality of the evidence, presumed patient-important outcomes, and cost	1	Weaker recommendation	Variability in preferences and values, or more uncertainty: more likely a weak recommendation is warranted Recommendation is made with less certainty; higher cost or resource consumption	2
Grading of evidence	Notes	Symbol																				
High quality	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect	A																				
Moderate quality	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate	B																				
Low or very low quality	Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate. Any estimate of effect is uncertain	C																				
Grading of recommendation	Notes	Symbol																				
Strong recommendation warranted	Factors influencing the strength of the recommendation included the quality of the evidence, presumed patient-important outcomes, and cost	1																				
Weaker recommendation	Variability in preferences and values, or more uncertainty: more likely a weak recommendation is warranted Recommendation is made with less certainty; higher cost or resource consumption	2																				
<p>NICE, 2013 [4].</p> <p>Chronic hepatitis B – Information for the public</p>	<p>Empfehlungen:</p> <p>Chronic hepatitis B runs an asymptomatic course in most children, in whom treatment indications should be very carefully evaluated. In general, a conservative approach is warranted (A1). Only conventional IFN, lamivudine and adefovir have been evaluated for safety and efficacy, which were comparable to adults. There are ongoing studies with other NAs in children to better define treatment strategies for children. (<u>Hinweis:</u> nicht in Deutschland zugelassen)</p> <hr/> <p>Zielsetzung: Guidance on chronic Hepatitis B</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie</p> <p>Systematische Recherche und Evidenzaufbereitung, Konsensusprozesse (je nach Bedarf formal oder informal)</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): nicht beschrieben</p> <p>LoE/GoR</p> <p>GoR schlagen sich in den Formulierungen nieder "“To avoid giving the impression that higher grade recommendations are of higher priority for implementation, NICE no longer assigns grades to recommendations.“"</p> <hr/> <p>Empfehlungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • If you are a child or young person with chronic hepatitis B, you should be offered drug treatment if you have significant liver disease (called fibrosis or cirrhosis), or if your liver tests are abnormal (called abnormal liver function). • If your liver continues to work adequately (called compensated liver disease) and you have not taken drug treatment before, you may be offered peginterferon alfa-2a (<u>Hinweis:</u> nicht in Deutschland zugelassen). This treatment is usually taken for 48 weeks. You will be monitored once treatment starts and you may be offered a different treatment if monitoring tests suggest this is needed. 																					

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) am 21.03.2017

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Hepatitis B, Chronic] explode all trees
2	(chronic and hepatitis and b):ti,ab,kw
3	(hbv or chb):ti,ab,kw
4	#1 or #2 or #3
5	#4 Publication Year from 2012 to 2017

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 22.03.2017

#	Suchfrage
1	"Hepatitis B, Chronic/diet therapy"[Mesh] OR "Hepatitis B, Chronic/drug therapy"[Mesh] OR "Hepatitis B, Chronic/radiotherapy"[Mesh] OR "Hepatitis B, Chronic/surgery"[Mesh] OR "Hepatitis B, Chronic/therapy"[Mesh]
2	((chronic[Title/Abstract]) AND hepatitis[Title/Abstract]) AND b[Title/Abstract])
3	((hbv[Title/Abstract]) OR chb[Title/Abstract])
4	#2 OR #3
5	(#4) AND (((((((((((treatment*[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR therapies[Title/Abstract]) OR therapeutic[Title/Abstract]) OR monotherap*[Title/Abstract]) OR polytherap*[Title/Abstract]) OR pharmacotherap*[Title/Abstract]) OR effect*[Title/Abstract]) OR efficacy[Title/Abstract]) OR treating[Title/Abstract]) OR treated[Title/Abstract]) OR management[Title/Abstract]) OR drug*[Title/Abstract])
6	#1 OR (#4)
7	(#6) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]) OR (((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR (((((((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract]))) OR (((review*[Title/Abstract]) OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract])))
8	((#7) AND ("2012/03/01"[PDAT] : "2017/03/31"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[Mesh] AND animals[MeSH:noexp]))

Leitlinien in Medline (PubMed) am 22.03.2017

#	Suchfrage
1	hepatitis b[MeSH]
2	((chronic[Title/Abstract]) AND hepatitis[Title/Abstract]) AND b[Title/Abstract]
3	(hepatitis[Title]) AND b[Title]
4	(hbv[Title/Abstract]) OR chb[Title/Abstract]
5	((#1) OR #2) OR #3) OR #4

	(#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] or guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[Title]</i>)
6	((#N) AND ("2012/03/01"[PDAT] : "2017/03/31"[PDAT])) NOT ((comment[Publication Type] OR letter[Publication Type])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MesH] AND animals[MeSH:noexp]))

Literatur

1. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012;57(1):167-185.
2. KASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B. *Clin Mol Hepatol* 2016;22(1):18-75.
3. **Jonas MM, Lok AS, McMahon BJ, Brown RS, Jr., Wong JB, Ahmed AT, et al.** Antiviral therapy in management of chronic hepatitis B viral infection in children: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2016;63(1):307-318.
4. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Hepatitis B (Chronic): Diagnosis and Management of Chronic Hepatitis B in Children, Young People and Adults [online]. London (GBR): NICE; 2013. [Zugriff: 27.03.2017]. (Clinical guideline; Band 165). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg165/resources/chronic-hepatitisb-246463447237>.
5. **World Health Organization (WHO).** Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection [online]. Genf (SUI): 2015. [Zugriff: 22.03.2017]. URL: <http://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-b-guidelines/en/>.

3. Anhang zur schriftlichen Stellungnahme der Gilead Sciences GmbH

**Ergänzende Unterlagen zum Dossier
Tenofoviralfenamid (Vemlidy[®]) im
Rahmen der Stellungnahme (2017-04-01-
D-280) gemäß 5. Kapitel § 19 Absatz 1
VerfO**

Tenofoviralfenamid (Vemlidy[®])

Gilead Sciences GmbH

*Zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen
(ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von
mindestens 35 kg) mit chronischer Hepatitis B*

Anhang A

96-Wochen-Daten zu Studie
GS-US-320-0110 und Meta-Analyse
zu Woche 96

Stand: 24.07.2017

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis.....	1
Tabellenverzeichnis.....	2
Abbildungsverzeichnis.....	7
Abkürzungsverzeichnis.....	14
1 Ergebnistabellen der 96-Wochen-Daten zu Studie GS108 und GS110.....	33
1.1 Virologisches Ansprechen (HBV DNA <29 IU/mL)	33
1.2 Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung)	37
1.3 Serologisches Ansprechen (HBeAg-Verlust und Serokonversion)	40
1.4 Unerwünschte Ereignisse	41
2 Meta-Analyse.....	64
2.1 Virologisches Ansprechen (HBV DNA <29 IU/mL)	64
2.2 Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung)	66
2.3 Unerwünschte Ereignisse	70
3 Subgruppenanalysen	92
3.1 Übersicht der durchgeführten Interaktionstests	92
3.2 Zusammenfassung der signifikanten Effektmodifikationen	94
3.2.1 Zusammenfassung für oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten	94
3.2.2 Zusammenfassung für oral antiviral vorbehandelte Patienten	97
3.3 Ergebnistabellen für signifikante Effektmodifikationen.....	100
3.3.1 Ergebnistabellen für oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten	100
3.3.2 Ergebnistabellen für oral antiviral vorbehandelte Patienten	113
4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	130
4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	130
4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß	130
5 Referenzliste	137

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	18
Tabelle 1-2: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	20
Tabelle 1-3: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population).....	20
Tabelle 1-4: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population)	23
Tabelle 1-5: Patientendisposition – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population)	25
Tabelle 1-6: Patientendisposition – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population)	26
Tabelle 1-1: Ergebnisse zum Virologischen Ansprechen (HBV-DNA <29 IU/mL, Missing=Failure) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96).....	33
Tabelle 1-2: Ergebnisse zum Virologischen Ansprechen (HBV-DNA <29 IU/mL, Missing=Excluded) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96).....	34
Tabelle 1-3: Ergebnisse zum Virologischen Ansprechen (HBV-DNA <29 IU/mL, Missing=Failure) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)	35
Tabelle 1-4: Ergebnisse zum Virologischen Ansprechen (HBV-DNA <29 IU/mL, Missing=Excluded) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)	36
Tabelle 1-5: Ergebnisse zum Biochemischen Ansprechen (ALT-Normalisierung, AASLD, Missing=Failure) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population mit ALT > ULN zu Baseline, Woche 96)	37
Tabelle 1-6: Ergebnisse zum Biochemischen Ansprechen (ALT-Normalisierung, Zentrallabor, Missing=Failure) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population mit ALT > ULN zu Baseline, Woche 96)	37
Tabelle 1-7: Ergebnisse zum Biochemischen Ansprechen (ALT-Normalisierung, AASLD, Missing=Failure) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)	38
Tabelle 1-8: Ergebnisse zum Biochemischen Ansprechen (ALT-Normalisierung, Zentrallabor, Missing=Failure) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96).....	39

Tabelle 1-9: Ergebnisse zum HBeAg-Verlust (Missing=Failure) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, serologisch auswertbare ITT-Population, Woche 96).....	40
Tabelle 1-10: Ergebnisse zur HBeAg-Serokonversion (Missing=Failure) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, serologisch auswertbare ITT-Population, Woche 96).....	40
Tabelle 1-11: Ergebnisse zum HBeAg-Verlust (Missing=Failure) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GS110, oral antiviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96).....	41
Tabelle 1-12: Ergebnisse zur HBeAg-Serokonversion (Missing=Failure) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GS110, oral antiviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)	41
Tabelle 1-13: Nichtberücksichtigungsanteile in der Analyse zu Veränderung eGFR _{CG} bis Woche 96.....	42
Tabelle 1-14: Nichtberücksichtigungsanteile in der Analyse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Hüfte bis Woche 96	42
Tabelle 1-15: Nichtberücksichtigungsanteile in der Analyse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule bis Woche 96	43
Tabelle 1-16: Ergebnisse zur Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96).....	43
Tabelle 1-17: Ergebnisse zur Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96)	44
Tabelle 1-18: Ergebnisse zu Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96).....	44
Tabelle 1-19: Ergebnisse zu Unerwünschten Ereignissen Grad 3-4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96)	45
Tabelle 1-20: Ergebnisse zu Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96)	46
Tabelle 1-21: Ergebnisse zu Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96).....	47
Tabelle 1-22: Ergebnisse zu Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96).....	47
Tabelle 1-23: Ergebnisse zur Veränderung der eGFR _{CG} aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96)	48

Tabelle 1-24: Ergebnisse zur Veränderung der $eGFR_{CKD-EPI_{Cr}}$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96)	48
Tabelle 1-25: Ergebnisse zu Knochenfrakturen (HLGT&SMQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96)	49
Tabelle 1-26: Ergebnisse zur Osteoporose (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96)	50
Tabelle 1-27: Ergebnisse zur Osteopenie (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96)	51
Tabelle 1-28: Ergebnisse zur Prozentuale Veränderung der Knochendichte in der Hüfte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Hüft-DXA Analyse-Set, Observed-Auswertung, Woche 96)	51
Tabelle 1-29: Ergebnisse zur Prozentualen Veränderung der Knochendichte in der Wirbelsäule aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Wirbelsäulen-DXA Analyse-Set, Observed-Auswertung, Woche 96).....	52
Tabelle 1-30: Ergebnisse zur Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96)	53
Tabelle 1-31: Ergebnisse zur Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96)	53
Tabelle 1-32: Ergebnisse zu Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96).....	54
Tabelle 1-33: Ergebnisse zu Unerwünschten Ereignissen Grad 3-4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96)	55
Tabelle 1-34: Ergebnisse zu Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96).....	56
Tabelle 1-35: Ergebnisse zu Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96).....	57
Tabelle 1-36: Ergebnisse zum Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96).....	57

Tabelle 1-37: Ergebnisse zur Veränderung der eGFR _{CG} aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96).....	58
Tabelle 1-38: Ergebnisse zur Veränderung der eGFR _{CKD-EPI_{Cr}} aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96)	59
Tabelle 1-39: Ergebnisse zu Knochenfrakturen (HLGT&SMQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96)	60
Tabelle 1-40: Ergebnisse zur Osteoporose (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96).....	61
Tabelle 1-41: Ergebnisse zur Osteopenie (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96).....	62
Tabelle 1-42: Ergebnisse zur Prozentualen Veränderung der Knochendichte in der Hüfte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Hüft-DXA Analyse-Set, Observed-Auswertung, Woche 96).....	62
Tabelle 1-43: Ergebnisse zur Prozentualen Veränderung der Knochendichte in der Wirbelsäule aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Wirbelsäulen-DXA Analyse-Set, Observed-Auswertung, Woche 96).....	63
Tabelle 3-1: p-Werte der Interaktionstests aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten (Woche 96).....	92
Tabelle 3-2: p-Werte der Interaktionstests aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für oral antiviral vorbehandelte Patienten (Woche 96)	93
Tabelle 3-3: Subgruppenergebnisse, stratifiziert nach Geschlecht, für Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung AASLD, Missing=Failure) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)	100
Tabelle 3-4: Subgruppenergebnisse, stratifiziert nach HBV-DNA zu Baseline, für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96).....	101
Tabelle 3-5: Subgruppenergebnisse, stratifiziert nach HBV-DNA zu Baseline, für Unerwünschter Ereignisse Grad 3-4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)	103
Tabelle 3-6: Subgruppenergebnisse, stratifiziert nach Alter, für Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)	104
Tabelle 3-7: Subgruppenergebnisse, stratifiziert nach Geschlecht, für Veränderung eGFR _{CKD-EPI_{Cr}} aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96).....	106

Tabelle 3-8: Subgruppenergebnisse, stratifiziert nach Alter und HBV-DNA zu Baseline, für Veränderung Knochendichte in der Hüfte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)	107
Tabelle 3-9: Subgruppenergebnisse, stratifiziert nach Alter und Region, für Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)	110
Tabelle 3-10: Subgruppenergebnisse, stratifiziert nach Region, für Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <29 IU/mL, Missing=Failure) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (oral antiviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96).....	113
Tabelle 3-11: Subgruppenergebnisse, stratifiziert nach Geschlecht, für Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung AASLD, Missing=Failure) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (oral antiviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)	115
Tabelle 3-12: Subgruppenergebnisse, stratifiziert nach Alter und HBV-DNA zu Baseline, für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (oral antiviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96).....	116
Tabelle 3-13: Subgruppenergebnisse, stratifiziert nach Alter und Geschlecht, für Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (oral antiviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)	119
Tabelle 3-14: Subgruppenergebnisse, stratifiziert nach Alter, für Erkrankung der Nieren und Harnwege (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (oral antiviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96).....	122
Tabelle 3-15: Subgruppenergebnisse, stratifiziert nach Geschlecht und Region, für Veränderung Knochendichte in der Hüfte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (oral antiviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96).....	124
Tabelle 3-16: Subgruppenergebnisse, stratifiziert nach HBV-DNA zu Baseline Region, für Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (oral antiviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96).....	127
Tabelle 4-1: Ausmaß des Zusatznutzen von TAF gegenüber TDF auf Endpunktebene für oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten	130
Tabelle 4-2: Ausmaß des Zusatznutzen von TAF gegenüber TDF auf Endpunktebene für oral antiviral vorbehandelte Patienten.....	133

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Meta-Analyse für Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <29 IU/mL, Missing=Failure) aus RCT; TAF versus TDF (OR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96).....	64
Abbildung 2: Meta-Analyse für Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <29 IU/mL, Missing=Failure) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96).....	64
Abbildung 3: Meta-Analyse für Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <29 IU/mL, Missing=Failure) aus RCT; TAF versus TDF (OR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)	65
Abbildung 4: Meta-Analyse für Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <29 IU/mL, Missing=Failure) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)	65
Abbildung 5: Meta-Analyse für Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung, AASLD, Missing=Failure) aus RCT; TAF versus TDF (OR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96).....	66
Abbildung 6: Meta-Analyse für Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung, AASLD, Missing=Failure) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96).....	66
Abbildung 7: Meta-Analyse für Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung, Zentrallabor, Missing=Failure) aus RCT; TAF versus TDF (OR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)	67
Abbildung 8: Meta-Analyse für Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung, Zentrallabor, Missing=Failure) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)	67
Abbildung 9: Meta-Analyse für Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung, AASLD, Missing=Failure) aus RCT; TAF versus TDF (OR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96).....	68
Abbildung 10: Meta-Analyse für Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung, AASLD, Missing=Failure) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96).....	68
Abbildung 11: Meta-Analyse für Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung, Zentrallabor, Missing=Failure) aus RCT; TAF versus TDF (OR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96).....	69
Abbildung 12: Meta-Analyse für Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung, Zentrallabor, Missing=Failure) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96).....	69
Abbildung 13: Meta-Analyse für Gesamtrate unerwünschte Ereignisse aus RCT; TAF versus TDF (OR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)	70
Abbildung 14: Meta-Analyse für Gesamtrate unerwünschte Ereignisse aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96).....	70

Abbildung 15: Meta-Analyse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT; TAF versus TDF (OR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96).....	71
Abbildung 16: Meta-Analyse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96).....	71
Abbildung 17: Meta-Analyse für Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 aus RCT; TAF versus TDF (OR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)	72
Abbildung 18: Meta-Analyse für Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96).....	72
Abbildung 19: Meta-Analyse für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT; TAF versus TDF (POR, FEM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)	73
Abbildung 20: Meta-Analyse für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT; TAF versus TDF (OR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)	73
Abbildung 21: Meta-Analyse für Therapieabbrüche aufgrund Unerwünschter Ereignisse aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)	73
Abbildung 22: Meta-Analyse für Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) aus RCT; TAF versus TDF (OR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)	74
Abbildung 23: Meta-Analyse für Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)	74
Abbildung 24: Meta-Analyse für Veränderung eGFR _{CG} aus RCT; TAF versus TDF (MD, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)	75
Abbildung 25: Meta-Analyse für Veränderung eGFR _{CKD-EPI_{Cr}} aus RCT; TAF versus TDF (MD, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)	75
Abbildung 26: Meta-Analyse für Knochenfrakturen (HLGT&SMQ) aus RCT; TAF versus TDF (OR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)	76
Abbildung 27: Meta-Analyse für Knochenfrakturen (HLGT&SMQ) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96).....	76
Abbildung 28: Meta-Analyse für Osteoporose (PT) aus RCT; TAF versus TDF (POR, FEM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96).....	77
Abbildung 29: Meta-Analyse für Osteoporose (PT) aus RCT; TAF versus TDF (OR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)	77
Abbildung 30: Meta-Analyse für Osteoporose (PT) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)	77
Abbildung 31: Meta-Analyse für Osteopenie (PT) aus RCT; TAF versus TDF (POR, FEM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96).....	78
Abbildung 32: Meta-Analyse für Osteopenie (PT) aus RCT; TAF versus TDF (OR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96).....	78

Abbildung 33: Meta-Analyse für Osteopenie (PT) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96).....	78
Abbildung 34: Meta-Analyse für Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Hüfte aus RCT; TAF versus TDF (MD, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)	79
Abbildung 35: Meta-Analyse für Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Hüfte aus RCT; TAF versus TDF (SMD, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)	79
Abbildung 36: Meta-Analyse für Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule aus RCT; TAF versus TDF (MD, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)	80
Abbildung 37: Meta-Analyse für Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule aus RCT; TAF versus TDF (SMD, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)	80
Abbildung 38: Meta-Analyse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT; TAF versus TDF (OR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96).....	81
Abbildung 39: Meta-Analyse für Gesamtrate unerwünschte Ereignisse aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96).....	81
Abbildung 40: Meta-Analyse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT; TAF versus TDF (OR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)	82
Abbildung 41: Meta-Analyse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)	82
Abbildung 42: Meta-Analyse für Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 aus RCT; TAF versus TDF (OR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96).....	83
Abbildung 43: Meta-Analyse für Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96).....	83
Abbildung 44: Meta-Analyse für Therapieabbrüche aufgrund Unerwünschter Ereignisse aus RCT; TAF versus TDF (POR, FEM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)	84
Abbildung 45: Meta-Analyse für Therapieabbrüche aufgrund Unerwünschter Ereignisse aus RCT; TAF versus TDF (OR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96) ..	84
Abbildung 46: Meta-Analyse für Therapieabbrüche aufgrund Unerwünschter Ereignisse aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96) ..	84
Abbildung 47: Meta-Analyse für Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) aus RCT; TAF versus TDF (OR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)	85
Abbildung 48: Meta-Analyse für Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96).....	85
Abbildung 49: Meta-Analyse für Veränderung eGFR _{CG} aus RCT; TAF versus TDF (MD, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)	86
Abbildung 50: Meta-Analyse für Veränderung eGFR _{CKD-EPI_{Cr}} aus RCT; TAF versus TDF (MD, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)	86

Abbildung 51: Meta-Analyse für Knochenfrakturen (HLGT&SMQ) aus RCT; TAF versus TDF (POR, FEM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96).....	87
Abbildung 52: Meta-Analyse für Knochenfrakturen (HLGT&SMQ) aus RCT; TAF versus TDF (OR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96).....	87
Abbildung 53: Meta-Analyse für Knochenfrakturen (HLGT&SMQ) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96).....	87
Abbildung 54: Meta-Analyse für Osteoporose (PT) aus RCT; TAF versus TDF (POR, FEM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96).....	88
Abbildung 55: Meta-Analyse für Osteoporose (PT) aus RCT; TAF versus TDF (OR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96).....	88
Abbildung 56: Meta-Analyse für Osteoporose (PT) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96).....	88
Abbildung 57: Meta-Analyse für Osteopenie (PT) aus RCT; TAF versus TDF (OR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96).....	89
Abbildung 58: Meta-Analyse für Osteopenie (PT) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96).....	89
Abbildung 59: Meta-Analyse für Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Hüfte aus RCT; TAF versus TDF (MD, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96).....	90
Abbildung 60: Meta-Analyse für Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Hüfte aus RCT; TAF versus TDF (SMD, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96).....	90
Abbildung 61: Meta-Analyse für Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule aus RCT; TAF versus TDF (MD, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96).....	90
Abbildung 62: Meta-Analyse für Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule aus RCT; TAF versus TDF (SMD, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96).....	91
Abbildung 63: Meta-Analyse, stratifiziert nach Geschlecht, für Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung AASLD, Missing=Failure) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96).....	100
Abbildung 64: Meta-Analyse, stratifiziert nach Geschlecht, für Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung AASLD, Missing=Failure) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96).....	101
Abbildung 65: Meta-Analyse, stratifiziert nach HBV-DNA zu Baseline, für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96).....	102
Abbildung 66: Meta-Analyse, stratifiziert nach HBV-DNA zu Baseline, für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96).....	102

Abbildung 67: Meta-Analyse, stratifiziert nach HBV-DNA zu Baseline, für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse Grad 3-4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)	103
Abbildung 68: Meta-Analyse, stratifiziert nach HBV-DNA zu Baseline, für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse Grad 3-4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)	104
Abbildung 69: Meta-Analyse, stratifiziert nach Alter, für Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)	105
Abbildung 70: Meta-Analyse, stratifiziert nach Alter, für Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)	105
Abbildung 71: Meta-Analyse, stratifiziert nach Geschlecht, für Veränderung $eGFR_{CKD-EPI Cr}$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MD, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)	106
Abbildung 72: Meta-Analyse, stratifiziert nach Alter, für Veränderung Knochendichte in der Hüfte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MD, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)	108
Abbildung 73: Meta-Analyse, stratifiziert nach Alter, für Veränderung Knochendichte in der Hüfte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SMD, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)	108
Abbildung 74: Meta-Analyse, stratifiziert nach HBV-DNA zu Baseline, für Veränderung Knochendichte in der Hüfte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MD, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)	108
Abbildung 75: Meta-Analyse, stratifiziert nach HBV-DNA zu Baseline, für Veränderung Knochendichte in der Hüfte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SMD, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)	109
Abbildung 76: Meta-Analyse, stratifiziert nach Alter, für Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MD, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)	111
Abbildung 77: Meta-Analyse, stratifiziert nach Alter, für Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SMD, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)	111
Abbildung 78: Meta-Analyse, stratifiziert nach Region, für Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MD, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)	112
Abbildung 79: Meta-Analyse, stratifiziert nach Region, für Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SMD, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)	112
Abbildung 80: Meta-Analyse, stratifiziert nach Region, für Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <29 IU/mL, Missing=Failure) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)	114

Abbildung 81: Meta-Analyse, stratifiziert nach Region, für Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <29 IU/mL, Missing=Failure) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)	114
Abbildung 82: Meta-Analyse, stratifiziert nach Geschlecht, für Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung AASLD, Missing=Failure) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96).....	115
Abbildung 83: Meta-Analyse, stratifiziert nach Geschlecht, für Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung AASLD, Missing=Failure) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96).....	116
Abbildung 84: Meta-Analyse, stratifiziert nach Alter, für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96).....	117
Abbildung 85: Meta-Analyse, stratifiziert nach Alter, für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96).....	118
Abbildung 86: Meta-Analyse, stratifiziert nach HBV-DNA zu Baseline, für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)	118
Abbildung 87: Meta-Analyse, stratifiziert nach HBV-DNA zu Baseline, für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)	119
Abbildung 88: Meta-Analyse, stratifiziert nach Alter, für Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96).....	120
Abbildung 89: Meta-Analyse, stratifiziert nach Alter, für Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96).....	121
Abbildung 90: Meta-Analyse, stratifiziert nach Geschlecht, für Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96).....	121
Abbildung 91: Meta-Analyse, stratifiziert nach Geschlecht, für Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96).....	122
Abbildung 92: Meta-Analyse, stratifiziert nach Alter, für Erkrankung der Nieren und Harnwege (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)	123
Abbildung 93: Meta-Analyse, stratifiziert nach Alter, für Erkrankung der Nieren und Harnwege (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)	123

Abbildung 94: Meta-Analyse, stratifiziert nach Geschlecht, für Veränderung Knochendichte in der Hüfte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MD, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)	125
Abbildung 95: Meta-Analyse, stratifiziert nach Geschlecht, für Veränderung Knochendichte in der Hüfte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SMD, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)	125
Abbildung 96: Meta-Analyse, stratifiziert nach Region, für Veränderung Knochendichte in der Hüfte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MD, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96).....	126
Abbildung 97: Meta-Analyse, stratifiziert nach Region, für Veränderung Knochendichte in der Hüfte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SMD, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96).....	126
Abbildung 98: Meta-Analyse, stratifiziert nach HBV-DNA zu Baseline, für Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MD, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96).....	128
Abbildung 99: Meta-Analyse, stratifiziert nach HBV-DNA zu Baseline, für Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SMD, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96).....	128
Abbildung 100: Meta-Analyse, stratifiziert nach Region, für Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MD, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)	129
Abbildung 101: Meta-Analyse, stratifiziert nach Region, für Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SMD, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)	129

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AASLD	American Association for the Study of Liver Disease
ALT	Alaninaminotransferase
BMI	Body Mass Index
CKD	Chronische Nierenerkrankung (Chronic Kidney Disease)
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
D(E)XA	Dual-Röntgen-Absorptiometrie (Dual Energy X-Ray Absorptiometry)
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
eGFR _{CG}	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach Cockcroft-Gault (Kreatinin-Clearance)
eGFR _{CKD-EPI}	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)
eGFR _{CKD-EPI Cr}	Kreatinin-basierte geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
FAS	Full-Analysis-Set
FEM	Modell mit festen Effekten
HBeAg	Hepatitis-B-e-Antigen
HBsAg	Hepatitis-B-Oberflächen (surface)-Antigen
HBV	Hepatitis-B-Virus
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HLGT	High Level Group Term
HLT	High Level Term
ITT	Intention-to-treat
IU	Internationale Einheit (International Unit)
IVRS/IWRS	Interaktives Voice/Web Response System
KI	Konfidenzintervall
MD	Mittelwertdifferenz
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MW	Mittelwert
N	Anzahl der Patienten in der Analyse
n	Anzahl der Patienten in der Kategorie/mit Ereignis

Abkürzung	Bedeutung
NA	Nicht zutreffend
n.b.	Nicht berechenbar
OR	Odds Ratio
POR	Peto Odds Ratio
PT	Preferred Term
QD	Einmal täglich
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz
REM	Modell mit zufälligen Effekten
RR	Relatives Risiko
SD	Standardabweichung
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQ	Standardisierte MedDRA Queries
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
TAF	Tenofoviralfenamid
TD	Target Detected
TDF	Tenofovirdisoproxil(fumarat)
TND	Target Not Detected
ULN	Obergrenze des Normbereichs (Upper Limit of Normal)
VerfO	Verfahrensordnung
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

Ergänzende Unterlagen zum Dossier Vemlidy® im Rahmen der Stellungnahme gemäß 5. Kapitel § 19 Absatz 1 Verfo

Gemäß Zulassung wird Tenofoviralfenamid (TAF, Vemlidy®) bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren, mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) zur Behandlung chronischer Hepatitis B angewendet (siehe Abschnitt 5.1)“ [1].

In dem von der Gilead Sciences GmbH am 01. April 2017 eingereichten Dossier wurde der Zusatznutzen für den Wirkstoff TAF zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit chronischer Hepatitis B bei oral antiviral nicht-vorbehandelten und vorbehandelten Patienten untersucht. Hierfür wurden Daten der direkt vergleichenden Studien GS-US-320-0108 und GS-US-320-0110 (im Folgenden GS108 und GS110 genannt) vorgelegt. Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung lag für Studie GS108 ein Datenschnitt zu Woche 96 und für Studie GS110 ein Datenschnitt zu Woche 72 vor. Gilead Sciences hat zum damaligen Zeitpunkt auf die Durchführung einer Meta-Analyse beider Studien verzichtet, da die Zusammenfassung von Ergebnissen unterschiedlicher Beobachtungs- und Auswertungszeitpunkte (insbesondere für Wirksamkeitseindpunkte) als nicht sinnvoll erachtet wurde. Das vorliegende Dokument stellt nun den späteren und damit im Kontext einer chronischen Erkrankung, wie der chronischen Hepatitis B, für die Nutzenbewertung relevanten Auswertungszeitpunkt (Woche 96) der Studie GS110 sowie die Meta-Analyse beider Studien zu Woche 96 dar und ergänzt damit die bisher präsentierten Ergebnisse. Die Studienunterlagen der beiden Studien GS108 und GS110 zu Woche 96 werden vollständig miteingereicht. Die Zusatzanalysen enthalten neben den im Dossier dargestellten Ergebnissen zusätzliche Subgruppenergebnisse zu den Endpunkten, die jedoch nicht als bewertungsrelevant eingestuft wurden und entsprechend nicht dargestellt werden. Zusätzlich sei erwähnt, dass eine hauptsächlich editorisch überarbeitete Version des Studienberichts der Studie GS108 (10. Februar 2017) der Vollständigkeit halber miteingereicht wird. Die editorischen Änderungen umfassen die Tabelle 9-2 und die Abschnitte 9.2.1.2, 9.2.2.2 und 11.6.4. Außerdem wurde der Ergebnisabschnitt 11.2.4.4 aktualisiert. Die Änderungen haben keinerlei Einfluss auf die Zusatznutzenbewertung. Ziel der vorliegenden Untersuchung ist demnach die Ergänzung von relevanten Ergebnissen zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens des Nukleos(t)id-Analogen TAF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) bei oral antiviral nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten sowie oral antiviral vorbehandelten erwachsenen Patienten. Für jugendliche Patienten liegen keine Daten vor, weswegen für diese Population kein Zusatznutzen abgeleitet wird. Dennoch betrachtet Gilead Sciences die Ergebnisse für erwachsene Patienten auf Jugendliche übertragbar. Gestützt wird diese Sichtweise von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA), die sich auf der vorliegenden Datenbasis für eine Zulassung auch bei Jugendlichen ausgesprochen hat. Vor dem Hintergrund, dass die chronische Hepatitis B eine dauerhafte Therapie erfordert, ist ein frühzeitiger Einsatz eines Arzneimittels mit hoher Resistenzbarriere, das gleichzeitig den langfristigen Erhalt der Nierenfunktion und Knochen ermöglicht, wertbringend für dieses Patientenkollektiv.

Alle Angaben zur angewandten Methodik, zur Studienbeschreibung, zur Operationalisierung der Endpunkte sowie zum Verzerrungspotenzial der Studien GS108 und GS110 und den nachfolgend betrachteten Endpunkten können dem Modul 4 des am 01. April 2017 eingereichten Dossiers zu TAF entnommen werden. Die Meta-Analyse wird basierend auf Modellen mit zufälligen Effekten (DerSimonian&Laird) durchgeführt. Im Falle $\leq 1\%$ Ereignisse in mindestens einem Arm, wird das Peto Odds Ratio (POR) (Modell mit festen Effekten) berechnet.

Charakteristika der eingeschlossenen Studien

Tabelle 1-1: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
GS108	RCT, Phase III, doppelblind, parallel, international, multizentrisch, Nichtunterlegenheits- studie	Oral antiviral nicht- vorbehandelte und oral antiviral vorhandelte HBeAg- negative Erwachsene mit chronischer Hepatitis B	TAF (n=285) TDF (n=141) Nicht-vorbehandelt: TAF (n=225) TDF (n=111) Vorbehandelt: TAF (n=60) TDF (n=30)	<u>Screening:</u> 30 Tage <u>Behandlung:</u> <u>Kontrolliert:</u> 96 Wochen Offene Behandlung mit TAF mindestens weitere 48 Wochen <u>Follow-Up:</u> 24 Wochen	105 Zentren weltweit (Australien: 5, Kanada: 11, Frankreich: 2, Hong Kong: 4, Indien: 4, Japan: 11, Neuseeland: 1, Polen: 4, Rumänien: 5, Russland: 10, Spanien: 1, Südkorea: 10, Taiwan: 5, Türkei: 5, UK: 3, USA: 14) <u>Studienperiode:</u> 9/2013 – 10/2016 (Woche 96 Studienbericht)	<u>Primärer Endpunkt:</u> Virologisches Ansprechen mit HBV-DNA <29 IU/mL zu Woche 48 <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Virologisches Ansprechen mit HBV-DNA <29 IU/mL zu Woche 96 ALT-Normalisierung Unerwünschte Ereignisse
GS110	RCT, Phase III, doppelblind, parallel, international, multizentrisch, Nichtunterlegenheits- studie	Oral antiviral nicht- vorbehandelte und oral antiviral vorhandelte HBeAg- positive Erwachsene mit chronischer Hepatitis B	TAF (n=582) TDF (n=293) Nicht-vorbehandelt: TAF (n=444) TDF (n=224)	<u>Screening:</u> 30 Tage <u>Behandlung:</u> <u>Kontrolliert:</u> 96 Wochen Offene Behandlung mit TAF mindestens weitere 48 Wochen <u>Follow-Up:</u>	161 Zentren weltweit (Australien: 11, Bulgarien: 4, Kanada: 12, Frankreich: 4, Hong Kong: 5, Indien: 18, Italien: 7, Japan: 16, Neuseeland: 2, Polen: 5, Rumänien:	<u>Primärer Endpunkt:</u> Virologisches Ansprechen mit HBV-DNA <29 IU/mL zu Woche 48 <u>Sekundäre Endpunkte:</u>

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
			Vorbehandelt: TAF (n=138) TDF (n=69)	24 Wochen	6, Russland: 12, Singapur: 3, Spanien: 2, Südkorea: 22, Taiwan: 8, Türkei: 5, UK: 4, USA: 15) <u>Studienperiode:</u> 8/2013 – 11/2016 (Woche 96 Datenschnitt)	Virologisches Ansprechen mit HBV-DNA <29 IU/mL zu Woche 96 ALT-Normalisierung HBeAg-Verlust und Serokonversion Unerwünschte Ereignisse
ALT=Alaninaminotransferase, DNA=Desoxyribonukleinsäure, HBeAg=Hepatitis-B-e-Antigen, HBV=Hepatitis-B-Virus, IU=Internationale Einheit, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil						

Tabelle 1-2: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	TAF	TDF	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
GS108	25 mg TAF einmal täglich + TDF-Placebo	300 mg TDF einmal täglich + TAF-Placebo	Screening: 30 Tage Behandlung: 96 Wochen + Zeit bis zur Entblindung (Patienten kamen alle vier Wochen zur Visite) Anschließend: Roll-over in offene Studie mindestens weitere 48 Wochen oder Follow-Up: 24 Wochen
GS110	25 mg TAF einmal täglich + TDF-Placebo	300 mg TDF einmal täglich + TAF-Placebo	Screening: 30 Tage Behandlung: 96 Wochen + Zeit bis zur Entblindung (Patienten kamen alle vier Wochen zur Visite) Anschließend: Roll-over in offene Studie mindestens weitere 48 Wochen oder Follow-Up: 24 Wochen
TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil			

Tabelle 1-3: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population)

Studie	Oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten			
	GS108 Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion ^a		GS110 Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion ^b	
	TAF N=225	TDF N=110	TAF N=444	TDF N=223
Alter (Jahre)				
Mittelwert (SD)	45 (11,7)	49 (10,1)	37 (11,1)	38 (11,7)
Median (min-max)	46 (19-80)	50 (25-67)	36 (18-69)	36 (18-68)
Altersgruppe (Jahre)				
<50 Jahre	138 (61,3)	52 (47,3)	382 (86,0)	179 (80,3)
≥50 Jahre	87 (38,7)	58 (52,7)	62 (14,0)	44 (19,7)
Geschlecht n (%)				
Männlich	126 (56,0)	61 (55,5)	271 (61,0)	150 (67,3)
Weiblich	99 (44,0)	49 (44,5)	173 (39,0)	73 (32,7)

Studie	Oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten			
	GS108 Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion ^a		GS110 Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion ^b	
	TAF N=225	TDF N=110	TAF N=444	TDF N=223
BMI (kg/m²)				
Mittelwert (SD)	24,7 (4,10)	24,6 (3,63)	23,6 (4,11)	24,1 (3,88)
Median (min-max)	24,3 (15,5-39,9)	23,8 (16,6-35,7)	23,2 (14,4-44,5)	23,7 (17,0-38,4)
Rasse n (%)				
Asiatisch	163 (72,4)	79 (71,8)	383 (86,3)	185 (83,0)
Schwarz oder afrikanischer Abstammung	5 (2,2)	3 (2,7)	1 (0,2)	2 (0,9)
Hawaiianer/ Pazifikinsulaner	2 (0,9)	0	1 (0,2)	3 (1,3)
Kaukasisch	53 (23,6)	27 (24,5)	59 (13,3)	31 (13,9)
Andere	2 (0,9)	1 (0,9)	0	2 (0,9)
Log₁₀ der HBV-DNA (IU/mL)				
Mittelwert (SD)	5,7 (1,25)	5,6 (1,29)	7,6 (1,29)	7,6 (1,29)
Median (min-max)	5,6 (1,8-9,9)	5,6 (1,4-8,2)	7,9 (3,2-9,9)	8,0 (2,6-9,9)
HBV-DNA Kategorien n (%)				
<10 ⁷ IU/mL	190 (84,4)	95 (86,4)		
≥10 ⁷ IU/mL - <10 ⁸ IU/mL	27 (12,0)	14 (12,7)	245 (55,2)	118 (52,9)
≥10 ⁸ IU/mL	8 (3,6)	1 (0,9)	199 (44,8)	105 (47,1)
ALT (U/L)				
Mittelwert (SD)	86 (81,6)	81 (65,6)	110 (80,6)	121 (121,8)
Median (min-max)	65 (17-720)	61 (9-491)	84 (13-561)	85 (21-872)
ALT Level n (%)				
≤ULN	41 (18,2)	18 (16,4)	33 (7,4)	19 (8,5)
>ULN – 5 x ULN	167 (74,2)	86 (78,2)	363 (81,8)	176 (78,9)
>5 x ULN – 10 x ULN	14 (6,2)	5 (4,5)	43 (9,7)	19 (8,5)
>10 x ULN	3 (1,3)	1 (0,9)	5 (1,1)	9 (4,0)

Studie	Oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten			
	GS108 Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion ^a		GS110 Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion ^b	
	TAF N=225	TDF N=110	TAF N=444	TDF N=223
HBV-Genotyp n (%)				
A	12 (5,3)	4 (3,6)	30 (6,8)	19 (8,5)
B	46 (20,4)	35 (31,8)	83 (18,7)	37 (16,6)
C	89 (39,6)	33 (30,0)	231 (52,0)	122 (54,7)
D	73 (32,4)	33 (30,0)	96 (21,6)	42 (18,8)
E	5 (2,2)	2 (1,8)	1 (0,2)	1 (0,4)
F	k.A.	k.A.	3 (0,7)	2 (0,9)
H	0	2 (1,8)	k.A.	k.A.
Unbekannt	0	1 (0,9)	k.A.	k.A.
Erkrankungsdauer (HBV-positiv) (Jahre)				
Mittelwert (SD)	7,7 (7,80)	9,2 (9,49)	5,5 (5,99)	5,6 (6,13)
Median (min-max)	5,0 (1,0-39,0)	6,0 (1,0-49,0)	3,0 (1,0-43,0)	3,0 (0,0-36,0)
Orale antivirale Vorbehandlung mit Nukleos(t)id-Analoga n (%)				
Ja	8 (3,6)	3 (2,7)	25 (5,6)	10 (4,5)
Nein	217 (96,4)	107 (97,3)	419 (94,4)	213 (95,5)
Zirrhose n (%)				
Ja	22 (12,9)	12 (13,5)	28 (8,9)	22 (13,5)
Nein	149 (87,1)	77 (86,5)	285 (91,1)	141 (86,5)
Unbestimmt/ Unbekannt	54	21	131	60
FibroTest Score				
N	221	110	436	217
Mittelwert (SD)	0,42 (0,222)	0,43 (0,227)	0,33 (0,218)	0,33 (0,224)
Median (min-max)	0,40 (0,05-0,97)	0,40 (0,04-0,97)	0,27 (0,04-0,98)	0,26 (0,03-0,99)
eGFR_{CG} (mL/min)				
Mittelwert (SD)	104,5 (27,80)	98,1 (23,36)	112,3 (27,65)	112,7 (30,16)
Median (min-max)	98,5 (39,0-214,2)	95,7 (59,4-187,8)	107,4 (54,6-235,8)	108,6 (39,6-227,4)
^a Der HBeAg-Status von jeweils einem Patienten pro Arm änderte sich nach dem Screening von negativ zu positiv				
^b Der HBeAg-Status von zwölf TAF-Patienten und zwei TDF-Patienten änderte sich nach dem Screening von positiv zu negativ				
ALT=Alaninaminotransferase, BMI=Body Mass Index, DNA=Desoxyribonukleinsäure, eGFR _{CG} =Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach Cockcroft-Gault (Kreatinin-Clearance), HBeAg=Hepatitis-B-e-Antigen, HBV=Hepatitis-B-Virus, IU=Internationale Einheit, k.A.=Keine Angaben, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten in der Kategorie, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, ULN=Obergrenze des Normbereichs				

Tabelle 1-4: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population)

Studie	Oral antiviral vorbehandelte Patienten			
	GS108 Patienten mit HBsAg-negativer chronischer HBV-Infektion ^a		GS110 Patienten mit HBsAg-positiver chronischer HBV-Infektion ^b	
	TAF N=60	TDF N=30	TAF N=137	TDF N=69
Alter (Jahre)				
Mittelwert (SD)	45 (11,1)	47 (11,6)	38 (10,9)	39 (11,8)
Median (min-max)	44 (20-64)	48 (29-72)	38 (19-62)	37 (18-67)
Altersgruppe (Jahre)				
<50 Jahre	38 (63,3)	17 (56,7)	111 (81,0)	55 (79,7)
≥50 Jahre	22 (36,7)	13 (43,3)	26 (19,0)	14 (20,3)
Geschlecht n (%)				
Männlich	47 (78,3)	25 (83,3)	100 (73,0)	39 (56,5)
Weiblich	13 (21,7)	5 (16,7)	37 (27,0)	30 (43,5)
BMI (kg/m²)				
Mittelwert (SD)	24,2 (3,82)	26,1 (4,26)	24,4 (4,19)	24,2 (4,38)
Median (min-max)	23,8 (15,2-36,1)	25,5 (18,9 - 36,9)	24,1 (16,8-41,6)	24,1 (16,7-35,2)
Rasse n (%)				
Asiatisch	42 (70,0)	22 (73,3)	99 (72,3)	47 (68,1)
Schwarz oder afrikanischer Abstammung	0	0	1 (0,7)	1 (1,4)
Hawaiianer/ Pazifikinsulaner	0	0	0	0
Kaukasisch	18 (30,0)	8 (26,7)	37 (27,0)	21 (30,4)
Andere	0	0	0	0
HBV-DNA (IU/mL)				
Mittelwert (SD)	5,9 (1,63)	6,3 (1,35)	7,5 (1,49)	7,5 (1,74)
Median (min-max)	5,8 (2,7-8,5)	6,4 (3,2-8,2)	8,0 (2,5-9,7)	8,2 (2,8-9,8)
HBV-DNA Kategorien n (%)				
<10 ⁷ IU/mL	40 (66,7)	21 (70,0)	64 (46,7)	32 (46,4)
≥10 ⁷ IU/mL - <10 ⁸ IU/mL	15 (25,0)	6 (20,0)	73 (53,3)	37 (53,6)
≥10 ⁸ IU/mL	5 (8,3)	3 (10,0)		
ALT (U/L)				
Mittelwert (SD)	123 (105,4)	142 (109,8)	140 (158,8)	140 (147,1)
Median (min-max)	94 (20-525)	98 (23-490)	95 (24-1160)	90 (29-747)

Studie	Oral antiviral vorbehandelte Patienten			
	GS108 Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion ^a		GS110 Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion ^b	
	TAF N=60	TDF N=30	TAF N=137	TDF N=69
ALT Level n (%)				
≤ULN	8 (13,3)	1 (3,3)	11 (8,0)	5 (7,2)
>ULN – 5 x ULN	42 (70,0)	23 (76,7)	107 (78,1)	49 (71,0)
>5 x ULN – 10 x ULN	8 (13,3)	5 (16,7)	13 (9,5)	11 (15,9)
>10 x ULN	2 (3,3)	1 (3,3)	6 (4,4)	4 (5,8)
HBV-Genotyp n (%)				
A	3 (5,0)	2 (6,7)	9 (6,6)	6 (8,7)
B	14 (23,3)	5 (16,7)	17 (12,4)	11 (15,9)
C	26 (43,3)	14 (46,7)	72 (52,6)	31 (44,9)
D	17 (28,3)	9 (30,0)	38 (27,7)	21 (30,4)
E	0	0	1 (0,7)	0
H	0	0	0	0
Unbekannt	0	0	0	0
Erkrankungsdauer (HBV-positiv) (Jahre)				
Mittelwert (SD)	11,5 (7,37)	9,7 (5,04)	8,9 (6,37)	8,7 (6,40)
Median (min-max)	10,0 (1,0-32,0)	8,5 (3,0-21,0)	7,0 (1,0-35,0)	7,0 (1,0-31,0)
Orale antivirale Vorbehandlung mit Nukleos(t)id-Analoga n (%)				
Ja	52 (86,7)	28 (93,3)	126 (92,0)	67 (97,1)
Nein	8 (13,3)	2 (6,7)	11 (8,0)	2 (2,9)
Zirrhose n (%)				
Ja	2 (4,2)	2 (8,3)	13 (12,5)	2 (4,0)
Nein	46 (95,8)	22 (91,7)	91 (87,5)	48 (96,0)
Unbestimmt/ Unbekannt	12	6	33	19
FibroTest Score				
N	59	29	130	65
Mittelwert (SD)	0,48 (0,222)	0,50 (0,231)	0,39 (0,250)	0,31 (0,231)
Median (min-max)	0,46 (0,06-0,97)	0,52 (0,06-0,91)	0,32 (0,06-0,94)	0,24 (0,04-0,93)
eGFR_{CG} (mL/min)				
Mittelwert (SD)	105,4 (28,13)	108,6 (25,93)	118,4 (27,79)	112,2 (26,66)
Median (min-max)	102,3 (54,1-196,8)	103,6 (72,4-181,2)	115,2 (61,8-216,0)	110,4 (62,4-174,0)

Studie	Oral antiviral vorbehandelte Patienten			
	GS108 Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion ^a		GS110 Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion ^b	
	TAF N=60	TDF N=30	TAF N=137	TDF N=69
^a Der HBeAg-Status von jeweils einem Patienten pro Arm änderte sich nach dem Screening von negativ zu positiv				
^b Der HBeAg-Status von jeweils zwei Patienten pro Arm änderte sich nach dem Screening von positiv zu negativ				
ALT=Alaninaminotransferase, BMI=Body Mass Index, DNA=Desoxyribonukleinsäure, eGFR _{CG} =Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach Cockcroft-Gault (Kreatinin-Clearance), HBeAg=Hepatitis-B-e-Antigen, HBV=Hepatitis-B-Virus, IU=Internationale Einheit, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten in der Kategorie, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, ULN=Obergrenze des Normbereichs				

Tabelle 1-5: Patientendisposition – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population)

Studie	Oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten			
	GS108 Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion		GS110 Patienten mit HBeAg- positiver chronischer HBV- Infektion	
	TAF N=225	TDF N=110	TAF N=444	TDF N=223
Vorzeitiger Abbruch der Studienbehandlung	16 (7,1)	8 (7,3)	40 (9,0)	25 (11,2)
Gründe				
Einverständnis zurückgezogen	4 (1,8)	3 (2,7)	18 (4,1)	11 (4,9)
Unerwünschtes Ereignis	4 (1,8)	1 (0,9)	5 (1,1)	3 (1,3)
Schwangerschaft	0	0	7 (1,6)	1 (0,4)
Prüfarzt Entscheidung	1 (0,4)	1 (0,9)	3 (0,7)	3 (1,3)
Protokoll-spezifiziertes Abbruchkriterium	0	0	1 (0,2)	0
Tod	0	1 (0,9)	1 (0,2)	1 (0,4)
Fehlende Wirksamkeit	0	0	0	0
Non-Compliance mit Behandlung	1 (0,4)	1 (0,9)	2 (0,5)	1 (0,4)
Protokollverletzung	0	0	0	1 (0,4)
Lost-to-follow-up	6 (2,7)	1 (0,9)	2 (0,5)	4 (1,8)
Sponsor brach Studie ab	0	0	0	0
Krankheitsprogression	0	0	0	0
HBsAg Serokonversion	0	0	1 (0,2)	0
Behandlung bis Datenschnitt abgeschlossen	106 (47,1)	53 (48,2)	175 (39,4)	87 (39,0)
Bis Datenschnitt noch in Behandlung	103 (45,8)	49 (44,5)	229 (51,6)	111 (49,8)
Vorzeitiger Abbruch der Studie	16 (7,1)	10 (9,1)	45 (10,1)	25 (11,2)
Gründe				

Studie	Oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten			
	GS108 Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion		GS110 Patienten mit HBeAg- positiver chronischer HBV- Infektion	
	TAF N=225	TDF N=110	TAF N=444	TDF N=223
Einverständnis zurückgezogen	5 (2,2)	4 (3,6)	25 (5,6)	11 (4,9)
Unerwünschtes Ereignis	3 (1,3)	2 (1,8)	1 (0,2)	2 (0,9)
Schwangerschaft	0	1 (0,9)	7 (1,6)	1 (0,4)
Prüfarzt Entscheidung	1 (0,4)	0	6 (1,4)	2 (0,9)
Protokoll-spezifiziertes Abbruchkriterium	0	0	0	0
Tod	0	1 (0,9)	2 (0,5)	1 (0,4)
Fehlende Wirksamkeit	0	0	1 (0,2)	0
Non-Compliance mit Behandlung	1 (0,4)	1 (0,9)	1 (0,2)	3 (1,3)
Protokollverletzung	0	0	0	1 (0,4)
Lost-to-follow-up	6 (2,7)	1 (0,9)	2 (0,5)	4 (1,8)
Sponsor brach Studie ab	0	0	0	0
Krankheitsprogression	0	0	0	0
HBsAg Serokonversion	0	0	0	0
Studie abgeschlossen	0	0	0	0
Bis Datenschnitt noch in Studie	209 (92,9)	100 (90,9)	399 (89,9)	198 (88,8)

HBeAg=Hepatitis-B-e-Antigen, HBsAg=Hepatitis-B-Oberflächen (surface)-Antigen, HBV=Hepatitis-B-Virus, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

Tabelle 1-6: Patientendisposition – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population)

Studie	Oral antiviral vorbehandelte Patienten			
	GS108 Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion		GS110 Patienten mit HBeAg- positiver chronischer HBV- Infektion	
	TAF N=60	TDF N=30	TAF N=137	TDF N=69
Vorzeitiger Abbruch der Studienbehandlung	3 (5,0)	3 (10,0)	11 (8,0)	5 (7,2)
Gründe				
Einverständnis zurückgezogen	1 (1,7)	1 (3,3)	1 (0,7)	2 (2,9)
Unerwünschtes Ereignis	1 (1,7)	0	3 (2,2)	0
Schwangerschaft	0	1 (3,3)	0	0
Prüfarzt Entscheidung	0	1 (3,3)	2 (1,5)	1 (1,4)

Studie	Oral antiviral vorbehandelte Patienten			
	GS108 Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion		GS110 Patienten mit HBeAg- positiver chronischer HBV- Infektion	
	TAF N=60	TDF N=30	TAF N=137	TDF N=69
Protokoll-spezifisiertes Abbruchkriterium	1 (1,7)	0	1 (0,7)	1 (1,4)
Tod	0	0	0	0
Fehlende Wirksamkeit	0	0	1 (0,7)	1 (1,4)
Non-Compliance mit Behandlung	0	0	1 (0,7)	0
Protokollverletzung	0	0	0	0
Lost-to-follow-up	0	0	2 (1,5)	0
Sponsor brach Studie ab	0	0	0	0
Krankheitsprogression	0	0	0	0
HBsAg Serokonversion	0	0	0	0
Behandlung bis Datenschnitt abgeschlossen	28 (46,7)	13 (43,3)	51 (37,2)	27 (39,1)
Bis Datenschnitt noch in Behandlung	29 (48,3)	14 (46,7)	75 (54,7)	37 (53,6)
Vorzeitiger Abbruch der Studie	3 (5,0)	3 (10,0)	12 (8,8)	5 (7,2)
Gründe				
Einverständnis zurückgezogen	0	1 (3,3)	4 (2,9)	3 (4,3)
Unerwünschtes Ereignis	1 (1,7)	0	1 (0,7)	0
Schwangerschaft	0	1 (3,3)	0	0
Prüfarzt Entscheidung	0	1 (3,3)	2 (1,5)	0
Protokoll-spezifisiertes Abbruchkriterium	1 (1,7)	0	1 (0,7)	1 (1,4)
Tod	0	0	0	0
Fehlende Wirksamkeit	0	0	1 (0,7)	1 (1,4)
Non-Compliance mit Behandlung	0	0	1 (0,7)	0
Protokollverletzung	0	0	0	0
Lost-to-follow-up	1 (1,7)	0	2 (1,5)	0
Sponsor brach Studie ab	0	0	0	0
Krankheitsprogression	0	0	0	0
HBsAg Serokonversion	0	0	0	0
Studie abgeschlossen	0	0	0	0
Bis Datenschnitt noch in Studie	57 (95,0)	27 (90,0)	125 (91,2)	64 (92,8)

HBsAg=Hepatitis-B-e-Antigen, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil

Studiendesign

Studie GS108

Die Studie GS108 wurde in einem randomisierten, doppelblinden und aktiv-kontrollierten Parallelgruppendesign durchgeführt. Die oral antiviral nicht-vorbehandelten und oral antiviral vorbehandelten Patienten mit einer Hepatitis-B-e-Antigen (HBeAg)-*positiven* chronischen Hepatitis-B-Virus (HBV)-Infektion wurden jeweils einmal täglich entweder mit TAF (25 mg) oder Tenofovirdisoproxil (TDF) (300 mg) behandelt.

Die Studie wurde in einem doppel-blinden doppel-dummy Design durchgeführt, um die Verblindung zu gewährleisten, d. h. weder den Prüfern noch den Patienten war die Gruppenzugehörigkeit der Patienten bekannt.

Nach einer Screening-Phase wurden die Patienten 96 Wochen lang in einem doppelblinden Design behandelt. Anschließend wurden sie mindestens weitere 48 Wochen lang in einem offenen Design behandelt (Woche 96 bis 144).

Die Patienten wurden durch das Interaktive Voice/Web Response System (IVRS/IWRS) im Zuteilungsverhältnis 2:1 auf die beiden Behandlungsarme randomisiert. Dabei wurde nach Plasma HBV- Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Spiegel ($<10^7$ IU/mL, $\geq 10^7$ bis $<10^8$ IU/mL, $\geq 10^8$ IU/mL) und oral antiviralen Therapiestatus (vorbehandelt vs. nicht-vorbehandelt) stratifiziert; hier werden Daten zu vorbehandelten und nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten separat beschrieben.

Die Studie war international und multizentrisch. Die Zentren erstreckten sich auf die folgenden Länder: Australien, Kanada, Frankreich, Hong Kong, Indien, Japan, Neuseeland, Polen, Rumänien, Russland, Spanien, Südkorea, Taiwan, Türkei, UK und USA.

Studie GS110

Die Studie GS110 wurde in einem randomisierten, doppelblinden und aktiv-kontrollierten Parallelgruppendesign durchgeführt. Die oral antiviral nicht-vorbehandelten und oral antiviral vorbehandelten Patienten mit einer HBeAg-*negativen* chronischen HBV-Infektion wurden jeweils einmal täglich entweder mit TAF (25 mg) oder TDF (300 mg) behandelt.

Die Studie wurde in einem doppel-blinden doppel-dummy Design durchgeführt, um die Verblindung zu gewährleisten, d. h. weder den Prüfern noch den Patienten war die Gruppenzugehörigkeit der Patienten bekannt.

Nach einer Screening-Phase wurden die Patienten 96 Wochen lang in einem doppelblinden Design behandelt. Anschließend wurden sie mindestens weitere 48 Wochen lang in einem offenen Design behandelt (Woche 96 bis 144).

Die Patienten wurden durch das IVRS/IWRS im Zuteilungsverhältnis 2:1 auf die beiden Behandlungsarme randomisiert. Dabei wurde nach Plasma HBV-DNA-Spiegel ($<10^8$ IU/mL vs. $\geq 10^8$ IU/mL) und oral antiviralen Therapiestatus (vorbehandelt vs. nicht-vorbehandelt)

stratifiziert; hier werden Daten zu vorbehandelten und nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten separat beschrieben.

Die Studie war international und multizentrisch. Die Zentren erstreckten sich auf die folgenden Länder: Australien, Bulgarien, Kanada, Frankreich, Hong Kong, Indien, Italien, Japan, Neuseeland, Polen, Rumänien, Russland, Singapur, Spanien, Südkorea, Taiwan, Türkei, UK und USA.

Studienpopulation

Studie GS108

In Studie GS108 wurden erwachsene Patienten eingeschlossen, die eine HBeAg-negative chronischer HBV-Infektion aufwiesen und oral antiviral nicht-vorbehandelt oder vorbehandelt waren. Die Patienten mussten zum Screening eine HBV-DNA $\geq 2 \times 10^4$ IU/mL und eine Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach Cockcroft-Gault (eGFR_{CG}) ≥ 50 mL/min aufweisen. Außerdem mussten männliche Patienten zum Screening ein ALT-Level >60 U/L und weibliche Patienten ein ALT-Level >38 U/L aufweisen, welches jeweils $\leq 10 \times$ ULN (Obergrenze des Normbereichs) liegen musste. Relevante Ausschlusskriterien waren unter anderem eine Schwangerschaft und eine Koinfektion mit Hepatitis C, dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) oder Hepatitis D.

Oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten

Die Patienten im TAF-Arm waren durchschnittlich 45 Jahre alt und 56% der Patienten waren männlich. Im TDF-Arm lag das mittlere Alter bei 49 Jahren und 55,5% der Patienten waren männlich. Der mittlere Body Mass Index (BMI) lag im TAF-Arm bei $24,7 \text{ kg/m}^2$ und im TDF-Arm bei $24,6 \text{ kg/m}^2$. Der Großteil der Patienten war asiatischer Herkunft (72,4% vs. 71,8%), die zweitgrößte Gruppe bildeten kaukasische Patienten (23,6% vs. 24,5%). Die HBV-DNA lag zu Baseline im Mittel bei $5,7 \log_{10}$ IU/mL (entsprechend $5,01 \times 10^5$ IU/mL) im TAF-Arm bzw. bei $5,6 \log_{10}$ IU/mL (entsprechend $3,98 \times 10^5$ IU/mL) im TDF-Arm. Der Großteil der Patienten (84,4% vs. 86,4%) hatte eine HBV-DNA zu Baseline $<10^7$ IU/mL. Der ALT-Wert zu Baseline lag im TAF-Arm bei 86 U/L und im TDF-Arm bei 81 U/L. Der Großteil der Patienten (74,2% vs. 78,2%) wies einen ALT-Level zu Baseline $>ULN$ und $\leq 5 \times ULN$ auf. Die meisten Patienten wiesen eine chronische HBV-Infektion vom Genotyp B (20,4% vs. 31,8%), C (39,6% vs. 30%) oder D (32,4% vs. 30%) auf. Außerdem wiesen 5,3% der Patienten im TAF-Arm und 3,6% der Patienten im TDF-Arm eine chronische HBV-Infektion vom Genotyp A und zwei Patienten (1,8%) im TDF-Arm eine chronische HBV-Infektion vom Genotyp H auf. Die Patienten waren im TAF-Arm durchschnittlich 7,7 Jahre und im TDF-Arm 9,2 Jahre an einer chronischen HBV-Infektion erkrankt. 3,6% der TAF-Patienten und 2,7% der TDF-Patienten hatten für <12 Wochen eine Vorbehandlung mit Nukleos(t)id-Analoga erhalten, während der Rest der Patienten keine Nukleos(t)id-Analoga-Vorbehandlung erhalten hatte. 12,9% der Patienten im TAF-Arm und 13,5% der Patienten im TDF-Arm wiesen eine Zirrhose auf. Der FibroTest Score lag bei 0,42 bei den TAF-Patienten und bei 0,43 bei den TDF-Patienten. Die eGFR_{CG} lag zu Baseline im TAF-Arm im Mittel bei $104,5 \text{ mL/min}$ und im TDF-Arm bei $98,1 \text{ mL/min}$ (siehe Tabelle 1-3).

7,1% der TAF-Patienten und 7,3% der TDF-Patienten brachen die Behandlung vorzeitig ab. Hauptabbruchgründe waren ein zurückgezogenes Einverständnis und unerwünschte

Ereignisse. 7,1% der TAF-Patienten und 9,1% der TDF-Patienten brachen die Studie vorzeitig ab. Hauptabbruchgründe waren ebenfalls ein zurückgezogenes Einverständnis und unerwünschte Ereignisse (siehe Tabelle 1-5).

Die Behandlungsarme sind hinsichtlich der relevanten Charakteristika ausreichend balanciert.

Oral antiviral vorbehandelte Patienten

Die Patienten im TAF-Arm waren durchschnittlich 45 Jahre alt und 78,3% der Patienten waren männlich. Im TDF-Arm lag das mittlere Alter bei 47 Jahren und 83,3% der Patienten waren männlich. Der mittlere BMI lag im TAF-Arm bei 24,2 kg/m² und im TDF-Arm bei 26,1 kg/m². Der Großteil der Patienten war asiatischer Herkunft (70% vs. 73,3%), die anderen Patienten waren kaukasischer Abstammung (30% vs. 26,7%). Die HBV-DNA lag zu Baseline im Mittel bei 5,9 log₁₀ IU/mL (entsprechend 7,94 x 10⁵ IU/mL) im TAF-Arm bzw. bei 6,3 log₁₀ IU/mL (entsprechend 2,00 x 10⁶ IU/mL) im TDF-Arm. Der Großteil der Patienten (66,7% vs. 70%) hatte eine HBV-DNA zu Baseline <10⁷ IU/mL. Der ALT-Wert zu Baseline lag im TAF-Arm bei 123 U/L und im TDF-Arm bei 142 U/L. Der Großteil der Patienten (70% vs. 76,7%) wies einen ALT-Level zu Baseline >ULN und ≤5xULN auf. Die meisten Patienten wiesen eine chronische HBV-Infektion vom Genotyp B (23,3% vs. 16,7%), C (43,3% vs. 46,7%) oder D (28,3% vs. 30%) auf. Außerdem wiesen 5% der Patienten im TAF-Arm und 6,7% der Patienten im TDF-Arm eine chronische HBV-Infektion vom Genotyp A auf. Die Patienten waren im TAF-Arm durchschnittlich 11,5 Jahre und im TDF-Arm 9,7 Jahre an einer chronischen HBV-Infektion erkrankt. 86,7% der TAF-Patienten und 93,3% der TDF-Patienten hatten eine Nukleos(t)id-Analoga-Vorbehandlung erhalten. 4,2% der Patienten im TAF-Arm und 8,3% der Patienten im TDF-Arm wiesen eine Zirrhose auf. Der FibroTest Score lag bei 0,48 bei den TAF-Patienten und bei 0,50 bei den TDF-Patienten. Die eGFR_{CG} lag zu Baseline im TAF-Arm im Mittel bei 105,4 mL/min und im TDF-Arm bei 108,6 mL/min (siehe Tabelle 1-4).

5% der TAF-Patienten und 10% der TDF-Patienten brachen die Behandlung vorzeitig ab. Hauptabbruchgrund war ein zurückgezogenes Einverständnis. Ebenfalls 5% der TAF-Patienten und 10% der TDF-Patienten brachen die Studie vorzeitig ab. Abbruchgründe waren z. B. ein zurückgezogenes Einverständnis und unerwünschte Ereignisse (siehe Tabelle 1-6).

Die Behandlungsarme sind hinsichtlich der relevanten Charakteristika ausreichend balanciert.

Die Ergebnisse für Wirksamkeitsendpunkte werden basierend auf dem Full-Analysis-Set (FAS), getrennt nach oral antiviral nicht-vorbehandelten und vorbehandelten Patienten, dargestellt. Darin sind alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben, gemäß ihrer Randomisierung, enthalten. Aufgrund des vernachlässigbaren Anteils an Patienten, die randomisiert aber nicht behandelt wurden, wird dieses Analyse-Set im Weiteren „ITT-Population“ genannt. Ergebnisse zu Sicherheitsendpunkten werden, ebenfalls getrennt nach oral antiviral nicht-vorbehandelten und vorbehandelten Patienten, basierend auf der Safety-Population dargestellt. Darin werden alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben, gemäß ihrer tatsächlich erhaltenen Behandlung berücksichtigt.

Die Daten werden basierend auf dem Datenschnitt zu Woche 96 präsentiert. Zu diesem Zeitpunkt haben alle Patienten die Woche 96-Visite abgeschlossen oder die Behandlung vorzeitig abgebrochen.

Studie GS110

In Studie GS110 wurden erwachsene Patienten eingeschlossen, die eine HBeAg-positive chronische HBV-Infektion aufwiesen und oral antiviral nicht-vorbehandelt oder vorbehandelt waren. Die Patienten mussten zum Screening eine HBV-DNA $\geq 2 \times 10^4$ IU/mL und eine $eGFR_{CG} \geq 50$ mL/min aufweisen. Außerdem mussten männliche Patienten zum Screening ein ALT-Level >60 U/L und weibliche Patienten ein ALT-Level >38 U/L aufweisen, welches jeweils $\leq 10 \times ULN$ liegen musste. Relevante Ausschlusskriterien waren unter anderem eine Schwangerschaft und eine Koinfektion mit Hepatitis C, HIV oder Hepatitis D.

Oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten

Die Patienten im TAF-Arm waren durchschnittlich 37 Jahre alt und 61% der Patienten waren männlich. Im TDF-Arm lag das mittlere Alter bei 38 Jahren und 67,3% der Patienten waren männlich. Der mittlere BMI lag im TAF-Arm bei $23,6 \text{ kg/m}^2$ und im TDF-Arm bei $24,1 \text{ kg/m}^2$. Der Großteil der Patienten war asiatischer Herkunft (86,3% vs. 83%), die zweitgrößte Gruppe bildeten kaukasische Patienten (13,3% vs. 13,9%). Die HBV-DNA lag zu Baseline im Mittel bei $7,6 \log_{10}$ IU/mL (entsprechend $3,98 \times 10^7$ IU/mL) sowohl im TAF-Arm als auch im TDF-Arm. Der Großteil der Patienten (55,2% vs. 52,9%) hatte eine HBV-DNA zu Baseline $< 10^8$ IU/mL. Der ALT-Wert zu Baseline lag im TAF-Arm bei 110 U/L und im TDF-Arm bei 121 U/L. Der Großteil der Patienten (81,8% vs. 78,9%) wies einen ALT-Level zu Baseline $>ULN$ und $\leq 5 \times ULN$ auf. Die meisten Patienten wiesen eine chronische HBV-Infektion vom Genotyp B (18,7% vs. 16,6%), C (52% vs. 54,7%) oder D (21,6% vs. 18,8%) auf. Außerdem wiesen 6,8% der Patienten im TAF-Arm und 8,5% der Patienten im TDF-Arm eine chronische HBV-Infektion vom Genotyp A auf. Die Patienten waren im TAF-Arm durchschnittlich 5,5 Jahre und im TDF-Arm 5,6 Jahre an einer chronischen HBV-Infektion erkrankt. 5,6% der TAF-Patienten und 4,5% der TDF-Patienten hatten für <12 Wochen eine Nukleos(t)id-Analoga-Vorbehandlung erhalten, während der Rest der Patienten keine Nukleos(t)id-Analoga-Vorbehandlung erhalten hatte. 8,9% der Patienten im TAF-Arm und 13,5% der Patienten im TDF-Arm wiesen eine Zirrhose auf. Der FibroTest Score lag bei 0,33 sowohl bei den TAF-Patienten als auch bei den TDF-Patienten. Die $eGFR_{CG}$ lag zu Baseline im TAF-Arm im Mittel bei 112,3 mL/min und im TDF-Arm bei 112,7 mL/min (siehe Tabelle 1-3).

9% der TAF-Patienten und 11,2% der TDF-Patienten brachen die Behandlung vorzeitig ab. Hauptabbruchgründe waren ein zurückgezogenes Einverständnis und unerwünschte Ereignisse. Zudem wurde die Behandlung im TAF-Arm von 1,6% der Patienten aufgrund von Schwangerschaft abgebrochen. 10,1% der TAF-Patienten und 11,2% der TDF-Patienten brachen die Studie vorzeitig ab. Hauptabbruchgrund war ein zurückgezogenes Einverständnis (siehe Tabelle 1-5).

Die Behandlungsarme sind hinsichtlich der relevanten Charakteristika ausreichend balanciert.

Oral antiviral vorbehandelte Patienten

Die Patienten im TAF-Arm waren durchschnittlich 38 Jahre alt und 73% der Patienten waren männlich. Im TDF-Arm lag das mittlere Alter bei 39 Jahren und 56,5% der Patienten waren männlich. Der mittlere BMI lag im TAF-Arm bei 24,4 kg/m² und im TDF-Arm bei 24,2 kg/m². Der Großteil der Patienten war asiatischer Herkunft (72,3% vs. 68,1%), die zweitgrößte Gruppe bildeten kaukasische Patienten (30% vs. 26,7%). Die HBV-DNA lag zu Baseline im Mittel bei 7,5 log₁₀ IU/mL (entsprechend 3,16 x 10⁷ IU/mL) im TAF-Arm und auch im TDF-Arm. Der Großteil der Patienten (53,3% vs. 53,6%) hatte eine HBV-DNA zu Baseline $\geq 10^8$ IU/mL. Der ALT-Wert zu Baseline lag im TAF-Arm und im TDF-Arm bei 140 U/L. Der Großteil der Patienten (78,1% vs. 71%) wies einen ALT-Level zu Baseline $>ULN$ und $\leq 5xULN$ auf. Die meisten Patienten wiesen eine chronischer HBV-Infektion vom Genotyp B (12,4% vs. 15,9%), C (52,6% vs. 44,9%) oder D (27,7% vs. 30,4%) auf. Außerdem wiesen 6,6% der Patienten im TAF-Arm und 8,7% der Patienten im TDF-Arm eine chronische HBV-Infektion vom Genotyp A und ein Patient (0,7%) im TAF-Arm eine chronische HBV-Infektion vom Genotyp H auf. Die Patienten waren im TAF-Arm durchschnittlich 8,9 Jahre und im TDF-Arm 8,7 Jahre an einer chronischen HBV-Infektion erkrankt. 92% der TAF-Patienten und 97,1% der TDF-Patienten hatten eine Nukleos(t)id-Analoga-Vorbehandlung erhalten. 12,5% der Patienten im TAF-Arm und 4% der Patienten im TDF-Arm wiesen eine Zirrhose auf. Der FibroTest Score lag bei 0,39 bei den TAF-Patienten und bei 0,31 bei den TDF-Patienten. Die eGFR_{CG} lag zu Baseline im TAF-Arm im Mittel bei 118,4 mL/min und im TDF-Arm bei 112,2 mL/min (siehe Tabelle 1-4).

8% der TAF-Patienten und 7,2% der TDF-Patienten brachen die Behandlung vorzeitig ab. Hauptabbruchgründe waren ein zurückgezogenes Einverständnis und unerwünschte Ereignisse. 8% der TAF-Patienten und 7,2% der TDF-Patienten brachen die Studie vorzeitig ab. Hauptabbruchgrund war ein zurückgezogenes Einverständnis (siehe Tabelle 1-6).

Die Behandlungsarme sind hinsichtlich der relevanten Charakteristika ausreichend balanciert.

Die Ergebnisse für Wirksamkeitsendpunkte werden basierend auf dem FAS, getrennt nach oral antiviral nicht-vorbehandelten und vorbehandelten Patienten, dargestellt. Darin sind alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben, gemäß ihrer Randomisierung, enthalten. Auch hier wird dieses Analyse-Set, aufgrund des vernachlässigbaren Anteils an Patienten, die randomisiert aber nicht behandelt wurden, im Weiteren „ITT-Population“ genannt. Ergebnisse zu Sicherheitsendpunkten werden, ebenfalls getrennt nach oral antiviral nicht-vorbehandelten und vorbehandelten Patienten, basierend auf der Safety-Population dargestellt. Darin werden alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben, gemäß ihrer tatsächlich erhaltenen Behandlung berücksichtigt.

Die Daten werden basierend auf dem Datenschnitt zu Woche 96 präsentiert. Zu diesem Zeitpunkt haben alle Patienten die Woche 96-Visite abgeschlossen oder die Behandlung vorzeitig abgebrochen.

1 Ergebnistabellen der 96-Wochen-Daten zu Studie GS108 und GS110

1.1 Virologisches Ansprechen (HBV DNA <29 IU/mL)

Oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten

Tabelle 1-1: Ergebnisse zum Virologischen Ansprechen (HBV-DNA <29 IU/mL, Missing=Failure) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)

Studie	Ersetzungsstrategie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
		N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion						
GS108	M=F	225	203 (90,2)	110	101 (91,8)	0,82 [0,37; 1,85], 0,6364 0,98 [0,92; 1,05], 0,6256 -0,02 [-0,08; 0,05], 0,6264
	M=F TD	225	135 (60)	110	70 (63,6)	0,86 [0,54; 1,37], 0,5214 0,94 [0,79; 1,13], 0,5147 -0,04 [-0,15; 0,07], 0,518
	M=F TND	225	68 (30,2)	110	31 (28,2)	1,10 [0,67; 1,83], 0,7008 1,07 [0,75; 1,53], 0,7022 0,02 [-0,08; 0,12], 0,6986
Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion						
GS110	M=F	444	331 (74,5)	223	168(75,3)	0,96 [0,66; 1,39], 0,8252 0,99 [0,90; 1,09], 0,8243 -0,01 [-0,08; 0,06], 0,8246
	M=F TD	444	270 (60,8)	223	152 (68,1)	0,72 [0,52; 1,02], 0,0637 0,89 [0,79; 1,00], 0,0553 -0,07 [-0,15; 0,00], 0,0585
	M=F TND	444	61 (13,7)	223	16 (7,2)	2,06 [1,16; 3,67], 0,0139 1,91 [1,13; 3,24], 0,0156 0,07 [0,02; 0,11], 0,0058
HBeAg=Hepatitis-B-e-Antigen, HBV=Hepatitis-B-Virus, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TD=Target Detected, TDF=Tenofovirdisoproxil, TND=Target Not Detected						

Tabelle 1-2: Ergebnisse zum Virologischen Ansprechen (HBV-DNA <29 IU/mL, Missing=Excluded) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)

Studie	Ersetzungsstrategie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
		N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion						
GS108	M=E	206	203 (98,5)	102	101 (99)	0,67 [0,07; 6,52], 0,7301 1,00 [0,97; 1,02], 0,7108 0,00 [-0,03; 0,02], 0,7109
	M=E TD	206	135 (65,5)	102	70 (68,6)	0,87 [0,52; 1,44], 0,5882 0,95 [0,81; 1,13], 0,5824 -0,03 [-0,14; 0,08], 0,5849
	M=E TND	206	68 (33)	102	31 (30,4)	1,13 [0,68; 1,88], 0,6435 1,09 [0,76; 1,54], 0,6458 0,03 [-0,08; 0,14], 0,6408
Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion						
GS110	M=E	403	331 (82,1)	197	168 (85,3)	0,79 [0,50; 1,27], 0,3343 0,96 [0,89; 1,04], 0,3180 -0,03 [-0,09; 0,03], 0,3203
	M=E TD	403	270 (67)	197	152 (77,2)	0,60 [0,41; 0,89], 0,0109 0,87 [0,78; 0,96], 0,0068 -0,10 [-0,18; -0,03], 0,0075
	M=E TND	403	61 (15,1)	197	16 (8,1)	2,02 [1,13; 3,60], 0,0175 1,86 [1,10; 3,15], 0,0198 0,07 [0,02; 0,12], 0,0079
HBeAg=Hepatitis-B-e-Antigen, HBV=Hepatitis-B-Virus, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TD=Target Detected, TDF=Tenofovirdisoproxil, TND=Target Not Detected						

Bei Ersetzung der fehlenden Werte durch Versagen (Missing=Failure) zeigt sich bei oral antiviral nicht-vorbehandelten Patienten weder in Studie GS108 (OR [95%-KI]: 0,82 [0,37; 1,85], p=0,6364) noch in Studie GS110 (OR [95%-KI]: 0,96 [0,66; 1,39], p=0,8252) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.

Auch bei Ausschluss der Patienten mit fehlenden Werten aus der Analyse (Missing=Excluded) zeigt sich weder in Studie GS108 (OR [95%-KI]: 0,67 [0,07; 6,52], p=0,7301) noch in Studie GS110 (OR [95%-KI]: 0,79 [0,50; 1,27], p=0,3343) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.

Trennt man nach Target detected (TD) und Target not detected (TND) zeigen sich bei TD höhere Ansprechraten unter TDF, während sich bei TND höhere Ansprechraten unter TAF zeigen.

Oral antiviral vorbehandelte Patienten

Tabelle 1-3: Ergebnisse zum Virologischen Ansprechen (HBV-DNA <29 IU/mL, Missing=Failure) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)

Studie	Ersetzungsstrategie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
		N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion						
GS108	M=F	60	54 (90)	30	26 (86,7)	1,38 [0,36; 5,34], 0,6363 1,04 [0,88; 1,22], 0,6515 0,03 [-0,11; 0,18], 0,6486
	M=F TD	60	29 (48,3)	30	13 (43,3)	1,22 [0,51; 2,96], 0,6542 1,12 [0,69; 1,81], 0,6595 0,05 [-0,17; 0,27], 0,6527
	M=F TND	60	25 (41,7)	30	13 (43,3)	0,93 [0,39; 2,27], 0,8801 0,96 [0,58; 1,60], 0,8795 -0,02 [-0,23; 0,20], 0,8802
Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion						
GS110	M=F	137	92 (67,2)	69	50 (72,5)	0,78 [0,41; 1,47], 0,4375 0,93 [0,77; 1,12], 0,4244 -0,05 [-0,18; 0,08], 0,4287
	M=F TD	137	72 (52,6)	69	41 (59,4)	0,76 [0,42; 1,36], 0,3505 0,88 [0,69; 1,14], 0,3390 -0,07 [-0,21; 0,07], 0,3463
	M=F TND	137	20 (14,6)	69	9 (13)	1,14 [0,49; 2,66], 0,7621 1,12 [0,54; 2,33], 0,7628 0,02 [-0,08; 0,11], 0,7583
HBeAg=Hepatitis-B-e-Antigen, HBV=Hepatitis-B-Virus, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TD=Target Detected, TDF=Tenofovirdisoproxil, TND=Target Not Detected						

Tabelle 1-4: Ergebnisse zum Virologischen Ansprechen (HBV-DNA <29 IU/mL, Missing=Excluded) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)

Studie	Ersetzungsstrategie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
		N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV–Infektion						
GS108	M=E	56	54 (96,4)	28	26 (92,9)	2,08 [0,28; 15,58], 0,4771 1,04 [0,93; 1,16], 0,5180 0,04 [-0,07; 0,14], 0,5132
	M=E TD	56	29 (51,8)	28	13 (46,4)	1,24 [0,50; 3,08], 0,6436 1,12 [0,70; 1,79], 0,6498 0,05 [-0,17; 0,28], 0,6428
	M=E TND	56	25 (44,6)	28	13 (46,4)	0,93 [0,37; 2,31], 0,8768 0,96 [0,59; 1,57], 0,8762 -0,02 [-0,24; 0,21], 0,8769
Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV–Infektion						
GS110	M=E	126	92 (73)	63	50 (79,4)	0,70 [0,34; 1,45], 0,3424 0,92 [0,78; 1,08], 0,3210 -0,06 [-0,19; 0,06], 0,3251
	M=E TD	137	72 (52,6)	69	41 (59,4)	0,76 [0,42; 1,36], 0,3505 0,88 [0,69; 1,14], 0,3390 -0,07 [-0,21; 0,07], 0,3463
	M=E TND	137	20 (14,6)	69	9 (13)	1,14 [0,49; 2,66], 0,7621 1,12 [0,54; 2,33], 0,7628 0,02 [-0,08; 0,11], 0,7583
HBeAg=Hepatitis-B-e-Antigen, HBV=Hepatitis-B-Virus, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TD=Target Detected, TDF=Tenofovirdisoproxil, TND=Target Not Detected						

Bei Ersetzung der fehlenden Werte durch Versagen (Missing=Failure) zeigt sich bei oral antiviral vorbehandelten Patienten weder in Studie GS108 (OR [95%-KI]: 1,38 [0,36; 5,34], p=0,6363) noch in Studie GS110 (OR [95%-KI]: 0,78 [0,41; 1,47], p=0,4375) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.

Auch bei Ausschluss der Patienten mit fehlenden Werten aus der Analyse (Missing=Excluded) zeigt sich weder in Studie GS108 (OR [95%-KI]: 2,08 [0,28; 15,58], p=0,4771) noch in Studie GS110 (OR [95%-KI]: 0,70 [0,34; 1,45], p=0,3424) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.

Trennt man nach Target detected (TD) und Target not detected (TND) zeigen sich weder bei TD noch bei TND signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungen.

1.2 Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung)

Oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten

Tabelle 1-5: Ergebnisse zum Biochemischen Ansprechen (ALT-Normalisierung, AASLD, Missing=Failure) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population mit ALT > ULN zu Baseline, Woche 96)

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion					
GS108	216	103 (47,7)	108	39 (36,1)	1,61 [1,00; 2,59], 0,0485 1,32 [0,99; 1,76], 0,0577 0,12 [0,00; 0,23], 0,0436
Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion					
GS110	438	236 (53,9)	221	91 (41,2)	1,67 [1,20; 2,32], 0,0022 1,31 [1,09; 1,57], 0,0034 0,13 [0,05; 0,21], 0,0018
HBeAg=Hepatitis-B-e-Antigen, HBV=Hepatitis-B-Virus, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil					

Tabelle 1-6: Ergebnisse zum Biochemischen Ansprechen (ALT-Normalisierung, Zentrallabor, Missing=Failure) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population mit ALT > ULN zu Baseline, Woche 96)

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion					
GS108	184	148 (80,4)	92	70 (76,1)	1,29 [0,71; 2,36], 0,4040 1,06 [0,92; 1,21], 0,4195 0,04 [-0,06; 0,15], 0,4140
Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion					
GS110	411	315 (76,6)	204	135 (66,2)	1,68 [1,16; 2,43], 0,0061 1,16 [1,04; 1,29], 0,0100 0,10 [0,03; 0,18], 0,0075
HBeAg=Hepatitis-B-e-Antigen, HBV=Hepatitis-B-Virus, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil					

In Studie GS110, in welcher Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion behandelt werden, zeigt sich hinsichtlich des biochemischen Ansprechens (Alaninaminotransferase [ALT]-Normalisierung) sowohl in der Auswertung durch die American Association for the Study of Liver Disease (AASLD) (OR [95%-KI]: 1,67 [1,20; 2,32], $p=0,0022$) als auch in der Auswertung durch das Zentrallabor (OR [95%-KI]: 1,68 [1,16; 2,43], $p=0,0061$) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen, der jeweils zugunsten von TAF ausgeprägt ist.

Es liegt in Studie GS108 in der Auswertung des biochemischen Ansprechens durch die AASLD ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von TAF vor (OR [95%-KI]: 1,61 [1,00; 2,59], $p=0,0485$), der sich in der Auswertung durch das Zentrallabor lediglich numerisch zeigt (OR [95%-KI]: 1,29 [0,71; 2,36], $p=0,4040$).

Oral antiviral vorbehandelte Patienten

Tabelle 1-7: Ergebnisse zum Biochemischen Ansprechen (ALT-Normalisierung, AASLD, Missing=Failure) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion					
GS108	60	36 (60)	30	16 (53,3)	1,31 [0,54; 3,18], 0,5465 1,12 [0,76; 1,67], 0,5573 0,07 [-0,15; 0,28], 0,5477
Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion					
GS110	134	63 (47)	69	30 (43,5)	1,15 [0,64; 2,07], 0,6320 1,08 [0,78; 1,49], 0,6357 0,04 [-0,11; 0,18], 0,6310
HBeAg=Hepatitis-B-e-Antigen, HBV=Hepatitis-B-Virus, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil					

Tabelle 1-8: Ergebnisse zum Biochemischen Ansprechen (ALT-Normalisierung, Zentrallabor, Missing=Failure) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion					
GS108	52	43 (82,7)	29	16 (55,2)	3,88 [1,39; 10,83], 0,0095 1,50 [1,06; 2,13], 0,0238 0,28 [0,07; 0,48], 0,0096
Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion					
GS110	126	90 (71,4)	64	46 (71,9)	0,98 [0,50; 1,91], 0,9486 0,99 [0,82; 1,20], 0,9485 0,00 [-0,14; 0,13], 0,9485
HBeAg=Hepatitis-B-e-Antigen, HBV=Hepatitis-B-Virus, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil					

In Studie GS110, in welcher Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion behandelt werden, zeigt sich hinsichtlich des biochemischen Ansprechens weder in der Auswertung durch die AASLD (OR [95%-KI]: 1,15 [0,64; 2,07], p=0,6320) noch in der Auswertung durch das Zentrallabor (OR [95%-KI]: 0,98 [0,50; 1,91], p=0,9486) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

In Studie GS108 liegt in der Auswertung des biochemischen Ansprechens durch die AASLD ein numerischer Vorteil für TAF vor (OR [95%-KI]: 1,31 [0,54; 3,18], p=0,5465), der in der Auswertung durch das Zentrallabor statistische Signifikanz zugunsten von TAF zeigt (OR [95%-KI]: 3,88 [1,39; 10,83], p=0,0095).

1.3 Serologisches Ansprechen (HBeAg-Verlust und Serokonversion)

Oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten

Tabelle 1-9: Ergebnisse zum HBeAg-Verlust (Missing=Failure) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, serologisch auswertbare ITT-Population, Woche 96)

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion					
GS110	430	98 (22,8)	218	40 (18,3)	1,31 [0,87; 1,98], 0,1927 1,24 [0,89; 1,73], 0,1974 0,04 [-0,02; 0,11], 0,1798
HBeAg=Hepatitis-B-e-Antigen, HBV=Hepatitis-B-Virus, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil					

Tabelle 1-10: Ergebnisse zur HBeAg-Serokonversion (Missing=Failure) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, serologisch auswertbare ITT-Population, Woche 96)

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion					
GS110	430	83 (19,3)	218	27 (12,4)	1,69 [1,06; 2,70], 0,0279 1,56 [1,04; 2,33], 0,0307 0,07 [0,01; 0,13], 0,0183
HBeAg=Hepatitis-B-e-Antigen, HBV=Hepatitis-B-Virus, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil					

Sowohl hinsichtlich des HBeAg-Verlustes (OR [95%-KI]: 1,31 [0,87; 1,98], p=0,1927) als auch hinsichtlich der HBeAg-Serokonversion (OR [95%-KI]: 1,69 [1,06; 2,70], p=0,0279) besteht ein Unterschied zugunsten von TAF, der hinsichtlich der HBeAg-Serokonversion statistisch signifikant ist.

Oral antiviral vorbehandelte Patienten

Tabelle 1-11: Ergebnisse zum HBeAg-Verlust (Missing=Failure) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GS110, oral antiviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion					
GS110	135	25 (18,5)	67	11 (16,4)	1,16 [0,53; 2,52], 0,7135 1,13 [0,59; 2,15], 0,7148 0,02 [-0,09; 0,13], 0,7089
HBeAg=Hepatitis-B-e-Antigen, HBV=Hepatitis-B-Virus, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil					

Tabelle 1-12: Ergebnisse zur HBeAg-Serokonversion (Missing=Failure) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GS110, oral antiviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion					
GS110	135	16 (11,9)	67	8 (11,9)	0,99 [0,40; 2,45], 0,9854 0,99 [0,45; 2,20], 0,9854 0,00 [-0,10; 0,09], 0,9854
HBeAg=Hepatitis-B-e-Antigen, HBV=Hepatitis-B-Virus, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil					

Weder hinsichtlich des HBeAg-Verlustes (OR [95%-KI]: 1,16 [0,53; 2,52], p=0,7135) noch hinsichtlich der HBeAg-Serokonversion (OR [95%-KI]: 0,99 [0,40; 2,45], p=0,9854) besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Hinsichtlich des HBeAg-Verlustes zeigt sich ein numerischer Unterschied zugunsten von TAF.

1.4 Unerwünschte Ereignisse

Im Folgenden werden, analog zur bisherigen Dossiereinreichung, Ergebnisse zur Mortalität, zu der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, unerwünschter Ereignisse Grad 3-4, zu Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse sowie zu Nieren- und Knochenerkrankungen dargestellt. Eine detaillierte Darstellung der häufig berichteten unerwünschten Ereignisse nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT) befindet sich in einem separaten Dokument (Anhang B).

Tabelle 1-13: Nichtberücksichtigungsanteile in der Analyse zu Veränderung eGFR_{CG} bis Woche 96

Studie	TAF	TDF
Oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten		
<i>Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion</i>		
GS108	8,4%	7,3%
<i>Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion</i>		
GS110	9,5%	11,7%
Oral antiviral vorbehandelte Patienten		
<i>Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion</i>		
GS108	6,7%	6,7%
<i>Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion</i>		
GS110	8,0%	8,7%
HBeAg=Hepatitis-B-e-Antigen, HBV=Hepatitis-B-Virus, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil		

Der Anteil fehlender Werte in der Analyse bezogen auf die zugrundeliegende Analysepopulation ist in beiden Studien niedrig und ist jeweils zwischen den beiden Armen ausgeglichen.

Tabelle 1-14: Nichtberücksichtigungsanteile in der Analyse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Hüfte bis Woche 96

Studie	TAF	TDF
Oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten		
<i>Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion</i>		
GS108	11,6%	12,7%
<i>Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion</i>		
GS110	14,1%	12,7%
Oral antiviral vorbehandelte Patienten		
<i>Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion</i>		
GS108	13,6%	20%
<i>Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion</i>		
GS110	11,9%	13,6%
HBeAg=Hepatitis-B-e-Antigen, HBV=Hepatitis-B-Virus, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil		

Tabelle 1-15: Nichtberücksichtigungsanteile in der Analyse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule bis Woche 96

Studie	TAF	TDF
Oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten		
<i>Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion</i>		
GS108	11,6%	12,7%
<i>Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion</i>		
GS110	13,9%	13,2%
Oral antiviral vorbehandelte Patienten		
<i>Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion</i>		
GS108	11,7%	20%
<i>Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion</i>		
GS110	11,9%	9,1%
HBeAg=Hepatitis-B-e-Antigen, HBV=Hepatitis-B-Virus, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil		

Der Anteil fehlender Werte in der Analyse bezogen auf die zugrundeliegende Analysepopulation liegt in beiden Studien zwischen 9,1% und 20%, allerdings ist er auch hier jeweils zwischen den beiden Armen ausgeglichen, mit Ausnahme der Analyse zu oral antiviral vorbehandelten Patienten in Studie GS108 (11,7% vs. 20%).

Oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten

Mortalität

Tabelle 1-16: Ergebnisse zur Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion					
GS108	225	0	110	0	n.b.
Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion					
GS110	444	0	223	0	n.b.
HBeAg=Hepatitis-B-e-Antigen, HBV=Hepatitis-B-Virus, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, n.b.=Nicht berechenbar, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil					

In keiner der beiden Studien verstarb ein Patient.

Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

Tabelle 1-17: Ergebnisse zur Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Patienten mit HBsAg-negativer chronischer HBV-Infektion					
GS108	225	182 (80,9)	110	84 (76,4)	1,31 [0,75; 2,27], 0,3369 1,06 [0,94; 1,20], 0,3544 0,05 [-0,05; 0,14], 0,3483
Patienten mit HBsAg-positiver chronischer HBV-Infektion					
GS110	444	334 (75,2)	223	167 (74,9)	1,02 [0,70; 1,48], 0,9243 1,00 [0,92; 1,10], 0,9244 0,00 [-0,07; 0,07], 0,9244
HBsAg=Hepatitis-B-e-Antigen, HBV=Hepatitis-B-Virus, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid, TDF=Tenofoviridisoproxil					

Es besteht in beiden Studien hinsichtlich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 1-18: Ergebnisse zu Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Patienten mit HBsAg-negativer chronischer HBV-Infektion					
GS108	225	20 (8,9)	110	10 (9,1)	0,98 [0,44; 2,16], 0,9515 0,98 [0,47; 2,02], 0,9515 0,00 [-0,07; 0,06], 0,9517
Patienten mit HBsAg-positiver chronischer HBV-Infektion					
GS110	444	25 (5,6)	223	8 (3,6)	1,60 [0,71; 3,62], 0,2549 1,57 [0,72; 3,42], 0,2572 0,02 [-0,01; 0,05], 0,2177
HBsAg=Hepatitis-B-e-Antigen, HBV=Hepatitis-B-Virus, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid, TDF=Tenofoviridisoproxil					

Es besteht in beiden Studien hinsichtlich der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4

Tabelle 1-19: Ergebnisse zu Unerwünschten Ereignissen Grad 3-4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion					
GS108	225	14 (6,2)	110	6 (5,5)	1,15 [0,43; 3,08], 0,7808 1,14 [0,45; 2,89], 0,7811 0,01 [-0,05; 0,06], 0,7760
Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion					
GS110	444	28 (6,3)	223	11 (4,9)	1,30 [0,63; 2,66], 0,4768 1,28 [0,65; 2,52], 0,4780 0,01 [-0,02; 0,05], 0,4585
HBeAg=Hepatitis-B-e-Antigen, HBV=Hepatitis-B-Virus, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid, TDF=Tenofoviridisoproxil					

Es besteht in beiden Studien hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse Grad 3-4 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Tabelle 1-20: Ergebnisse zu Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion					
GS108	225	4 (1,8)	110	1 (0,9)	POR: 1,80 [0,28; 11,78], 0,5386 1,97 [0,22; 17,86], 0,5455 1,96 [0,22; 17,29], 0,5464 0,01 [-0,02; 0,03], 0,4916
Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion					
GS110	444	5 (1,1)	223	3 (1,3)	0,84 [0,20; 3,53], 0,8065 0,84 [0,20; 3,47], 0,8064 0,00 [-0,02; 0,02], 0,8117
HBeAg=Hepatitis-B-e-Antigen, HBV=Hepatitis-B-Virus, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil					

Es besteht in beiden Studien hinsichtlich der Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Nierenerkrankungen

Tabelle 1-21: Ergebnisse zu Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Patienten mit HBsAg-negativer chronischer HBV-Infektion					
GS108	225	12 (5,3)	110	7 (6,4)	0,83 [0,32; 2,17], 0,7022 0,84 [0,34; 2,07], 0,7017 -0,01 [-0,06; 0,04], 0,7097
Patienten mit HBsAg-positiver chronischer HBV-Infektion					
GS110	444	21 (4,7)	223	6 (2,7)	1,80 [0,71; 4,51], 0,2134 1,76 [0,72; 4,29], 0,2156 0,02 [-0,01; 0,05], 0,1681
HBsAg=Hepatitis-B-e-Antigen, HBV=Hepatitis-B-Virus, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil					

Es besteht in beiden Studien hinsichtlich der Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Tabelle 1-22: Ergebnisse zu Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Patienten mit HBsAg-negativer chronischer HBV-Infektion					
GS108	225	0	110	0	n.b.
Patienten mit HBsAg-positiver chronischer HBV-Infektion					
GS110	444	0	223	0	n.b.
HBsAg=Hepatitis-B-e-Antigen, HBV=Hepatitis-B-Virus, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil					

Es trat in keiner der beiden Studien Nierenversagen und -funktionsstörungen (High Level Term [HLT]) auf.

Tabelle 1-23: Ergebnisse zur Veränderung der eGFR_{CG} aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	Baseline		Veränderung		Behandlungseffekt MD [95%-KI], p-Wert
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	
Patienten mit HBsAg-negativer chronischer HBV-Infektion					
<i>GS108</i>					
TAF	225	104,5 (27,80)	206	-0,7 (13,44)	3,10 [0,27; 5,93], 0,0316
TDF	110	98,1 (23,36)	102	-3,8 (11,08)	
Patienten mit HBsAg-positiver chronischer HBV-Infektion					
<i>GS110</i>					
TAF	444	112,3 (27,65)	402	-1,0 (14,39)	4,50 [2,19; 6,81], <0,0001
TDF	223	112,7 (30,16)	197	-5,5 (13,15)	
HBsAg=Hepatitis-B-e-Antigen, HBV=Hepatitis-B-Virus, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil					

Hinsichtlich der Veränderung der Nierenfunktion, gemessen anhand der eGFR_{CG}, besteht sowohl in der Studie GS108 (MD [95%-KI]: 3,10 [0,27; 5,93], p=0,0316) als auch in Studie GS110 (MD [95%-KI]: 4,50 [2,19; 6,81], p<0,0001) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen jeweils zugunsten von TAF. Unter einer Behandlung mit TAF nahm die eGFR_{CG} im Mittel deutlich weniger stark ab, als unter einer Behandlung mit TDF.

Tabelle 1-24: Ergebnisse zur Veränderung der eGFR_{CKD-EPI Cr} aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	Baseline		Veränderung		Behandlungseffekt MD [95%-KI], p-Wert
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	
Patienten mit HBsAg-negativer chronischer HBV-Infektion					
<i>GS108</i>					
TAF	225	99,8 (15,16)	206	-1,7 (8,56)	0,30 [-1,70; 2,30], 0,7684
TDF	110	96,5 (12,98)	102	-2 (8,34)	
Patienten mit HBsAg-positiver chronischer HBV-Infektion					
<i>GS110</i>					
TAF	444	108,1 (14,69)	402	-1,7 (7,96)	1,80 [0,37; 3,23], 0,0138
TDF	223	106,7 (15,54)	197	-3,5 (8,61)	
HBsAg=Hepatitis-B-e-Antigen, HBV=Hepatitis-B-Virus, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil					

Während sich in Studie GS110 die Behandlungsarme zu Woche 72 nur geringfügig unterschieden hatten (siehe Modul 4A des Dossiers zur Nutzenbewertung vom 01. April Tenofoviralafenamid (Vemlidy®)

2017), zeigt sich zu Woche 96 hinsichtlich der Veränderung der Kreatinin-basierte eGFR nach Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration ($eGFR_{CKD-EPI_{Cr}}$) in Studie GS110 ein statistisch signifikanter Vorteil für TAF gegenüber TDF (MD [95%-KI]: 1,80 [0,37; 3,23], $p=0,0138$).

Veränderungen der Knochendichte/Frakturen

Tabelle 1-25: Ergebnisse zu Knochenfrakturen (HLGT&SMQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion					
GS108	225	3 (1,3)	110	3 (2,7)	0,48 [0,10; 2,43], 0,3763 0,49 [0,10; 2,38], 0,3759 -0,01 [-0,05; 0,02], 0,4207
Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion					
GS110	444	3 (0,7)	223	2 (0,9)	POR: 0,74 [0,12; 4,79], 0,7549 0,75 [0,12; 4,53], 0,7555 0,75 [0,13; 4,48], 0,7554 0,00 [-0,02; 0,01], 0,7655
HBeAg=Hepatitis-B-e-Antigen, HBV=Hepatitis-B-Virus, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil					

Es besteht in beiden Studien hinsichtlich Knochenfrakturen (High Level Group Term [HLGT]& Standardisierte MedDRA Queries [SMQ]) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Tabelle 1-26: Ergebnisse zur Osteoporose (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion					
GS108	225	5 (2,2)	110	2 (1,8)	1,23 [0,23; 6,43], 0,8085 1,22 [0,24; 6,20], 0,8086 0,00 [-0,03; 0,04], 0,8017
Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion					
GS110	444	1 (0,2)	223	4 (1,8)	POR: 0,12 [0,02; 0,79], 0,0268 0,12 [0,01; 1,11], 0,0622 0,13 [0,01; 1,12], 0,0628 -0,02 [-0,03; 0,00], 0,0871
HBeAg=Hepatitis-B-e-Antigen, HBV=Hepatitis-B-Virus, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil					

In Studie GS110 besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF (POR [95%-KI]: 0,12 [0,02; 0,79], p=0,0268). In Studie GS108 besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Tabelle 1-27: Ergebnisse zur Osteopenie (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion					
GS108	225	3 (1,3)	110	2 (1,8)	0,73 [0,12; 4,43], 0,7321 0,73 [0,12; 4,33], 0,7319 0,00 [-0,03; 0,02], 0,7442
Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion					
GS110	444	1 (0,2)	223	2 (0,9)	POR: 0,22 [0,02; 2,47], 0,2217 0,25 [0,02; 2,77], 0,2580 0,25 [0,02; 2,75], 0,2581 -0,01 [-0,02; 0,01], 0,3163
HBeAg=Hepatitis-B-e-Antigen, HBV=Hepatitis-B-Virus, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil					

Es besteht in beiden Studien hinsichtlich Osteopenie (PT) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Tabelle 1-28: Ergebnisse zur Prozentuale Veränderung der Knochendichte in der Hüfte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Hüft-DXA Analyse-Set, Observed-Auswertung, Woche 96)

Studie	Baseline		Veränderung		Behandlungseffekt
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion					
<i>GS108</i>					
TAF	224	0,952 (0,1587)	198	-0,25 (2,41)	2,80 [2,09; 3,51], <0,0001 SMD: 1,05 [0,79; 1,31]
TDF	110	0,931 (0,1496)	96	-3,05 (3,12)	
Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion					
<i>GS110</i>					
TAF	434	0,95 (0,14)	373	-0,38 (2,73)	1,97 [1,46; 2,48], <0,0001 SMD: 0,69 [0,51; 0,87]
TDF	220	0,95 (0,14)	192	-2,35 (3,04)	
HBeAg=Hepatitis-B-e-Antigen, HBV=Hepatitis-B-Virus, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil					

Hinsichtlich der prozentualen Veränderung der Knochendichte in der Hüfte zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF. Dieser besteht sowohl in Studie GS108 (MD [95%-KI]: 2,80 [2,09; 3,51], $p < 0,0001$; SMD [95%-KI]: 1,05 [0,79; 1,31]) als auch in Studie GS110 (MD [95%-KI]: 1,97 [1,46; 2,48], $p < 0,0001$; SMD [95%-KI]: 0,69 [0,51; 0,87]). Die in beiden Studien beobachteten Unterschiede erfüllen jeweils das Kriterium der klinischen Relevanz, beurteilt anhand der SMD.

Tabelle 1-29: Ergebnisse zur Prozentualen Veränderung der Knochendichte in der Wirbelsäule aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Wirbelsäulen-DXA Analyse-Set, Observed-Auswertung, Woche 96)

Studie	Baseline		Veränderung		Behandlungseffekt MD [95%-KI], p-Wert
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	
Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion					
<i>GS108</i>					
TAF	224	1,045 (0,1892)	198	-0,98 (3,53)	2,21 [1,30; 3,12], $< 0,0001$ SMD: 0,61 [0,36; 0,86]
TDF	110	1,035 (0,1900)	96	-3,19 (3,84)	
Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion					
<i>GS110</i>					
TAF	438	1,05 (0,17)	377	-0,72 (3,85)	1,72 [1,03; 2,41], $< 0,0001$ SMD: 0,44 [0,26; 0,62]
TDF	220	1,05 (0,16)	191	-2,44 (4,00)	
HBeAg=Hepatitis-B-e-Antigen, HBV=Hepatitis-B-Virus, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil					

Auch hinsichtlich der prozentualen Veränderung der Knochendichte in der Wirbelsäule zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF. Dieser besteht ebenfalls sowohl in Studie GS108 (MD [95%-KI]: 2,21 [1,30; 3,12], $p < 0,0001$; SMD [95%-KI]: 0,61 [0,36; 0,86]) als auch in Studie GS110 (MD [95%-KI]: 1,72 [1,03; 2,41], $p < 0,0001$; SMD [95%-KI]: 0,44 [0,26; 0,62]). Auch hier zeigen die SMD die klinische Relevanz der Unterschiede.

Oral antiviral vorbehandelte Patienten***Mortalität***

Tabelle 1-30: Ergebnisse zur Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Patienten mit HBsAg-negativer chronischer HBV-Infektion					
GS108	60	0	30	0	n.b.
Patienten mit HBsAg-positiver chronischer HBV-Infektion					
GS110	137	0	69	0	n.b.
HBsAg=Hepatitis-B-e-Antigen, HBV=Hepatitis-B-Virus, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, n.b.=Nicht berechenbar, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid, TDF=Tenofoviridisoproxil					

In keiner der beiden Studien verstarb ein Patient.

Gesamtrate unerwünschte Ereignisse

Tabelle 1-31: Ergebnisse zur Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Patienten mit HBsAg-negativer chronischer HBV-Infektion					
GS108	60	47 (78,3)	30	24 (80)	0,90 [0,31; 2,68], 0,8551 0,98 [0,78; 1,22], 0,8532 -0,02 [-0,19; 0,16], 0,8536
Patienten mit HBsAg-positiver chronischer HBV-Infektion					
GS110	137	107 (78,1)	69	52 (75,4)	1,17 [0,59; 2,30], 0,6584 1,04 [0,88; 1,22], 0,6646 0,03 [-0,10; 0,15], 0,6624
HBsAg=Hepatitis-B-e-Antigen, HBV=Hepatitis-B-Virus, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid, TDF=Tenofoviridisoproxil					

Es besteht in beiden Studien hinsichtlich der Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 1-32: Ergebnisse zu Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Patienten mit HBsAg-negativer chronischer HBV-Infektion					
GS108	60	4 (6,7)	30	6 (20)	0,29 [0,07; 1,10], 0,0695 0,33 [0,10; 1,09], 0,0696 -0,13 [-0,29; 0,02], 0,0948
Patienten mit HBsAg-positiver chronischer HBV-Infektion					
GS110	137	11 (8,0)	69	5 (7,2)	1,12 [0,37; 3,35], 0,8430 1,11 [0,40; 3,06], 0,8432 0,01 [-0,07; 0,08], 0,8405
HBsAg=Hepatitis-B-e-Antigen, HBV=Hepatitis-B-Virus, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid, TDF=Tenofoviridisoproxil					

Es besteht in beiden Studien hinsichtlich der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4

Tabelle 1-33: Ergebnisse zu Unerwünschten Ereignissen Grad 3-4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion					
GS108	60	4 (6,7)	30	2 (6,7)	1,00 [0,17; 5,79], 1,0000 1,00 [0,19; 5,15], 1,0000 0,00 [-0,11; 0,11], 1,0000
Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion					
GS110	137	12 (8,8)	69	3 (4,3)	2,11 [0,58; 7,75], 0,2596 2,01 [0,59; 6,90], 0,2650 0,04 [-0,02; 0,11], 0,2002
HBeAg=Hepatitis-B-e-Antigen, HBV=Hepatitis-B-Virus, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid, TDF=Tenofoviridisoproxil					

Es besteht in beiden Studien hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse Grad 3-4 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Tabelle 1-34: Ergebnisse zu Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Patienten mit HBsAg-negativer chronischer HBV-Infektion					
GS108	60	1 (1,7)	30	0	POR: 4,48 [0,07; 286,49], 0,4795 1,54 [0,06; 38,88], 0,7940 1,52 [0,06; 36,34], 0,7944 0,02 [-0,04; 0,08], 0,5796
Patienten mit HBsAg-positiver chronischer HBV-Infektion					
GS110	137	3 (2,2)	69	0	POR: 4,57 [0,41; 50,80], 0,2167 3,62 [0,18; 71,02], 0,3974 3,55 [0,19; 67,79], 0,3997 0,02 [-0,01; 0,05], 0,1910
HBsAg=Hepatitis-B-e-Antigen, HBV=Hepatitis-B-Virus, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil					

Es besteht in beiden Studien hinsichtlich der Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Nierenerkrankungen

Tabelle 1-35: Ergebnisse zu Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Patienten mit HBsAg-negativer chronischer HBV-Infektion					
GS108	60	6 (10)	30	5 (16,7)	0,56 [0,15; 1,99], 0,3674 0,60 [0,20; 1,81], 0,3640 -0,07 [-0,22; 0,09], 0,3945
Patienten mit HBsAg-positiver chronischer HBV-Infektion					
GS110	137	9 (6,6)	69	4 (5,8)	1,14 [0,34; 3,85], 0,8298 1,13 [0,36; 3,55], 0,8300 0,01 [-0,06; 0,08], 0,8264
HBsAg=Hepatitis-B-e-Antigen, HBV=Hepatitis-B-Virus, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid, TDF=Tenofoviridisoproxil					

Es besteht in beiden Studien hinsichtlich der Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Tabelle 1-36: Ergebnisse zum Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Patienten mit HBsAg-negativer chronischer HBV-Infektion					
GS108	60	1 (1,7)	30	1 (3,3)	0,49 [0,03; 8,14], 0,6200 0,50 [0,03; 7,72], 0,6196 -0,02 [-0,09; 0,06], 0,6498
Patienten mit HBsAg-positiver chronischer HBV-Infektion					
GS110	137	0	69	0	n.b.
HBsAg=Hepatitis-B-e-Antigen, HBV=Hepatitis-B-Virus, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, n.b.=Nicht berechenbar, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid, TDF=Tenofoviridisoproxil					

Es besteht in Studie GS108 hinsichtlich Nierenversagens und -funktionsstörungen (HLT) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. In Studie GS110 traten keine Ereignisse auf.

Tabelle 1-37: Ergebnisse zur Veränderung der eGFR_{CG} aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	Baseline		Veränderung		Behandlungseffekt MD [95%-KI], p-Wert
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	
Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion					
<i>GS108</i>					
TAF	60	105,4 (28,13)	56	-0,8 (12,91)	4,40 [-2,44; 11,24], 0,2071
TDF	30	108,6 (25,93)	28	-5,2 (16,04)	
Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion					
<i>GS110</i>					
TAF	137	118,4 (27,79)	126	0,0 (12,72)	4,90 [1,03; 8,77], 0,0130
TDF	69	112,2 (26,66)	63	-4,9 (12,82)	
HBeAg=Hepatitis-B-e-Antigen, HBV=Hepatitis-B-Virus, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil					

Hinsichtlich der Nierenfunktion, gemessen anhand der Veränderung der eGFR_{CG}, besteht in Studie GS110 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF (MD [95%-KI]: 4,90 [1,03; 8,77], p=0,0130). Während sich die Nierenfunktion, gemessen anhand der eGFR_{CG} unter TDF im Mittel um 4,9 mL/min verschlechterte, blieb sie unter TAF im Mittel unverändert.

In Studie GS108 besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Tabelle 1-38: Ergebnisse zur Veränderung der $eGFR_{CKD-EPI Cr}$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	Baseline		Veränderung		Behandlungseffekt MD [95%-KI], p-Wert
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	
Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion					
<i>GS108</i>					
TAF	60	99,6 (14,38)	56	-2,4 (6,72)	0,20 [-4,16; 4,56], 0,9284
TDF	30	97,6 (15,40)	28	-2,6 (10,78)	
Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion					
<i>GS110</i>					
TAF	137	107,1 (14,30)	126	-0,6 (7,97)	2,20 [-0,25; 4,65], 0,0790
TDF	69	105,6 (13,32)	63	-2,8 (8,19)	
HBeAg=Hepatitis-B-e-Antigen, HBV=Hepatitis-B-Virus, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil					

Zu Woche 96 zeigt sich hinsichtlich der Veränderung der $eGFR_{CKD-EPI Cr}$ weder in Studie GS108 noch in Studie GS110 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. In Studie GS110 lag zu Woche 72 noch ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF (MD [95%-KI]: 3,90 [1,32; 6,48], $p=0,0030$) vor (siehe Modul 4A des Dossiers zur Nutzenbewertung vom 01. April 2017).

Veränderungen der Knochendichte/Frakturen

Tabelle 1-39: Ergebnisse zu Knochenfrakturen (HLGT&SMQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion					
GS108	60	2 (3,3)	30	1 (3,3)	1,00 [0,09; 11,49], 1,0000 1,00 [0,09; 10,59], 1,0000 0,00 [-0,08; 0,08], 1,0000
Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion					
GS110	137	1 (0,7)	69	1 (1,4)	POR: 0,47 [0,03; 9,02], 0,6201 0,50 [0,03; 8,12], 0,6259 0,50 [0,03; 7,93], 0,6258 -0,01 [-0,04; 0,02], 0,6554
HBeAg=Hepatitis-B-e-Antigen, HBV=Hepatitis-B-Virus, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, n.b.=Nicht berechenbar, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil					

Es besteht weder in Studie GS108 noch in Studie GS110 hinsichtlich Knochenfrakturen (HLGT&SMQ) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Tabelle 1-40: Ergebnisse zur Osteoporose (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion					
GS108	60	1 (1,7)	30	0	POR: 4,48 [0,07; 286,49], 0,4795 1,54 [0,06; 38,88], 0,7940 1,52 [0,06; 36,34], 0,7944 0,02 [-0,04; 0,08], 0,5796
Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion					
GS110	137	1 (0,7)	69	0	POR: 4,50 [0,07; 286,10], 0,4779 1,53 [0,06; 37,99], 0,7961 1,52 [0,06; 36,87], 0,7963 0,01 [-0,02; 0,03], 0,5856
HBeAg=Hepatitis-B-e-Antigen, HBV=Hepatitis-B-Virus, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil					

Es besteht in beiden Studien hinsichtlich Osteoporose (PT) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Tabelle 1-41: Ergebnisse zur Osteopenie (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 96)

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion					
GS108	60	2 (3,3)	30	1 (3,3)	1,00 [0,09; 11,49], 1,0000 1,00 [0,09; 10,59], 1,0000 0,00 [-0,08; 0,08], 1,0000
Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion					
GS110	137	2 (1,5)	69	2 (2,9)	0,50 [0,07; 3,60], 0,4884 0,50 [0,07; 3,50], 0,4880 -0,01 [-0,06; 0,03], 0,5253
HBeAg=Hepatitis-B-e-Antigen, HBV=Hepatitis-B-Virus, KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil					

Es besteht in beiden Studien hinsichtlich Osteopenie (PT) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Tabelle 1-42: Ergebnisse zur Prozentualen Veränderung der Knochendichte in der Hüfte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Hüft-DXA Analyse-Set, Observed-Auswertung, Woche 96)

Studie	Baseline		Veränderung		Behandlungseffekt
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion					
<i>GS108</i>					
TAF	59	0,95 (0,14)	51	-0,57 (2,44)	2,03 [0,91; 3,15], 0,0004 SMD: 0,84 [0,34; 1,35]
TDF	30	0,96 (0,12)	24	-2,6 (2,25)	
Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion					
<i>GS110</i>					
TAF	134	0,97 (0,15)	118	-0,19 (2,28)	1,94 [1,15; 2,74], <0,0001 SMD: 0,81 [0,48; 1,14]
TDF	66	0,98 (0,13)	57	-2,13 (2,62)	
HBeAg=Hepatitis-B-e-Antigen, HBV=Hepatitis-B-Virus, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil					

Hinsichtlich der prozentualen Veränderung der Knochendichte in der Hüfte zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF. Dieser

besteht sowohl in Studie GS108 (MD [95%-KI]: 2,03 [0,91; 3,15], $p=0,0004$; SMD [95%-KI]: 0,84 [0,34; 1,35]) als auch in Studie GS110 (MD [95%-KI]: 1,94 [1,15; 2,74], $p<0,0001$; SMD [95%-KI]: 0,81 [0,48; 1,14]). Anhand der jeweiligen SMD zeigt sich deutlich, dass die Unterschiede jeweils klinisch relevant sind.

Tabelle 1-43: Ergebnisse zur Prozentualen Veränderung der Knochendichte in der Wirbelsäule aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Wirbelsäulen-DXA Analyse-Set, Observed-Auswertung, Woche 96)

Studie	Baseline		Veränderung		Behandlungseffekt
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion					
<i>GS108</i>					
TAF	60	1,069 (0,1922)	53	-0,43 (3,1)	2,14 [0,36; 3,92], 0,0182 SMD: 0,63 [0,14; 1,12]
TDF	30	1,026 (0,1628)	24	-2,57 (3,92)	
Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion					
<i>GS110</i>					
TAF	134	1,077 (0,1552)	118	-0,6 (3,27)	1,43 [0,34; 2,52], 0,0099 SMD: 0,42 [0,11; 0,73]
TDF	66	1,106 (0,1685)	60	-2,03 (3,61)	
HBeAg=Hepatitis-B-e-Antigen, HBV=Hepatitis-B-Virus, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil					

Und auch hinsichtlich der prozentualen Veränderung der Knochendichte in der Wirbelsäule zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF. Dieser besteht ebenfalls sowohl in Studie GS108 (MD [95%-KI]: 2,14 [0,36; 3,92], $p=0,0182$; SMD [95%-KI]: 0,63 [0,14; 1,12]) als auch in Studie GS110 (MD [95%-KI]: 1,43 [0,34; 2,52], $p=0,0099$; SMD [95%-KI]: 0,42 [0,11; 0,73]). Die klinische Relevanz dieses Unterschieds erscheint bei Betrachtung der unteren Konfidenzgrenze der standardisierten Mittelwertdifferenz ($<0,2$) jedoch fraglich.

2 Meta-Analyse

2.1 Virologisches Ansprechen (HBV DNA <29 IU/mL)

Oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten

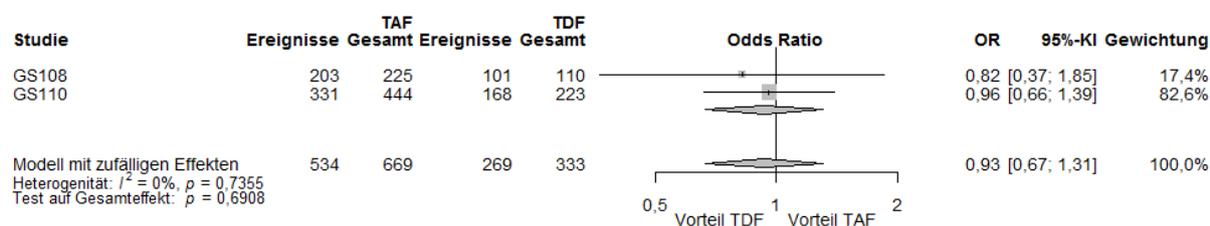


Abbildung 1: Meta-Analyse für Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <29 IU/mL, Missing=Failure) aus RCT; TAF versus TDF (OR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)

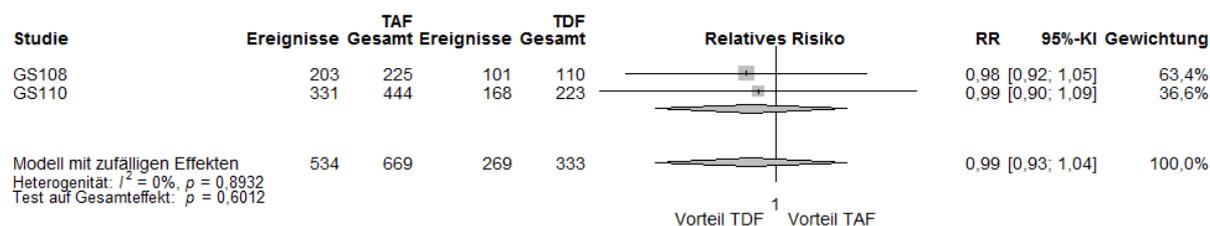


Abbildung 2: Meta-Analyse für Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <29 IU/mL, Missing=Failure) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Für den Endpunkt Virologisches Ansprechen zu Woche 96 zeigt sich bei oral antiviral nicht-vorbehandelten Patienten weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse (bei homogener Datenlage [$I^2=0\%$; $p=0,7355$]) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Meta-Analyse: OR [95%-KI]: 0,93 [0,67; 1,31], $p=0,6908$; RR [95%-KI]: 0,99 [0,93; 1,04], $p=0,6012$). Somit ist ein Zusatznutzen von TAF im Vergleich zu TDF für diesen Endpunkt nicht belegt. Die entsprechende Sensitivitätsanalyse in Bezug auf das verwendete Ersetzungsverfahren fehlender Werte zeigt konsistente Ergebnisse (Daten nicht präsentiert).

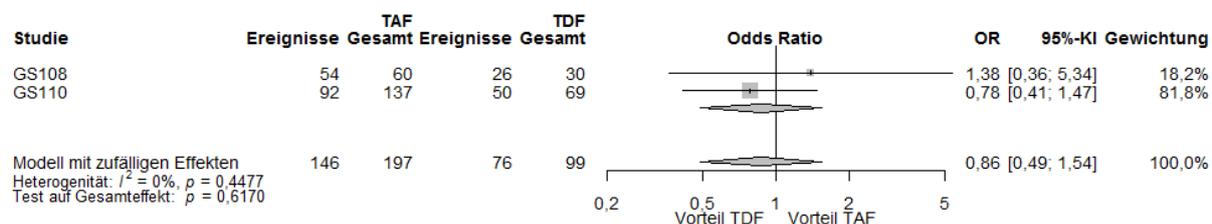
Oral antiviral vorbehandelte Patienten

Abbildung 3: Meta-Analyse für Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <29 IU/mL, Missing=Failure) aus RCT; TAF versus TDF (OR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)

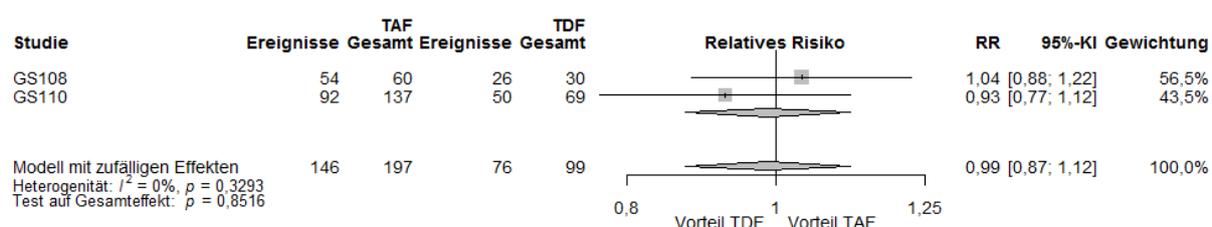


Abbildung 4: Meta-Analyse für Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <29 IU/mL, Missing=Failure) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Auch bei oral antiviral vorbehandelten Patienten zeigt sich für den Endpunkt Virologisches Ansprechen zu Woche 96 weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse (bei homogener Datenlage [$I^2=0\%$; $p=0,4477$]) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Meta-Analyse: OR [95%-KI]: 0,86 [0,49; 1,54], $p=0,6170$; RR [95%-KI]: 0,99 [0,87; 1,12], $p=0,3293$). Somit ist ein Zusatznutzen von TAF im Vergleich zu TDF für diesen Endpunkt nicht belegt. Die entsprechende Sensitivitätsanalyse in Bezug auf das verwendete Ersetzungsverfahren fehlender Werte (Missing=Excluded) zeigt konsistente Ergebnisse (Daten nicht präsentiert).

2.2 Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung)

Oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten

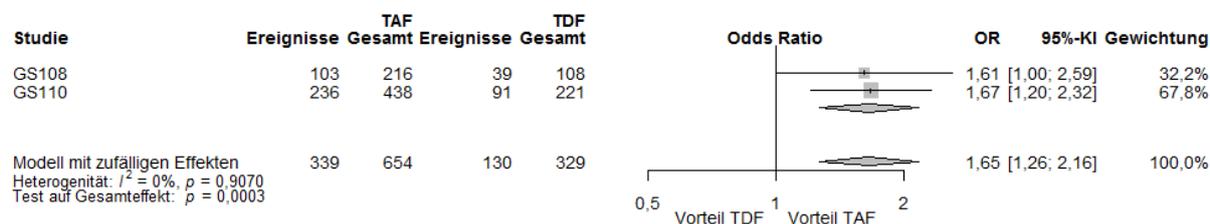


Abbildung 5: Meta-Analyse für Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung, AASLD, Missing=Failure) aus RCT; TAF versus TDF (OR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)

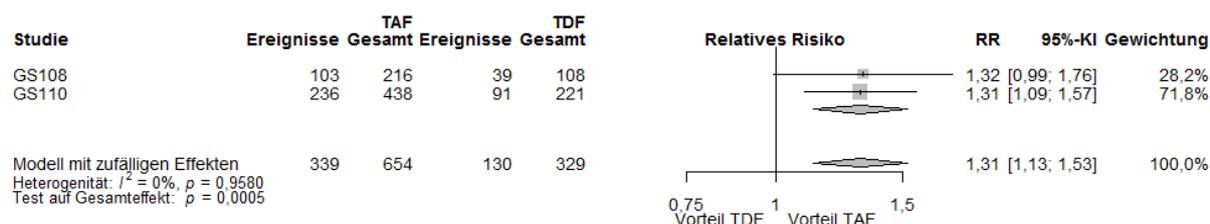


Abbildung 6: Meta-Analyse für Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung, AASLD, Missing=Failure) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Für den Endpunkt Biochemisches Ansprechen zu Woche 96, beurteilt anhand der AASLD-Kriterien zeigt sich bei oral antiviral nicht-vorbehandelten Patienten in der Meta-Analyse (bei homogener Datenlage [$I^2=0\%$; $p=0,9070$]) ein statistisch signifikanter Vorteil für TAF gegenüber TDF (Meta-Analyse: OR [95%-KI]: 1,65 [1,26; 2,16], $p=0,0003$; RR [95%-KI]: 1,31 [1,13; 1,53], $p=0,0005$). Somit ist ein Zusatznutzen von TAF im Vergleich zu TDF für diesen Endpunkt belegt.

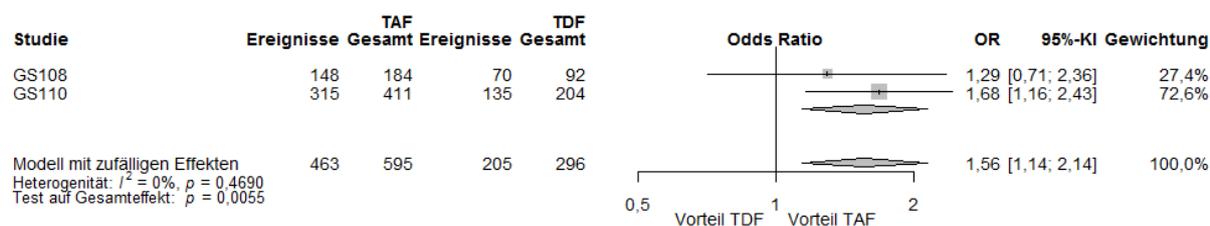


Abbildung 7: Meta-Analyse für Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung, Zentrallabor, Missing=Failure) aus RCT; TAF versus TDF (OR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)

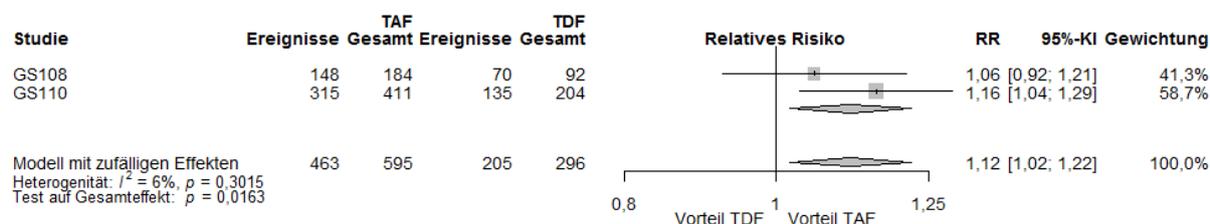


Abbildung 8: Meta-Analyse für Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung, Zentrallabor, Missing=Failure) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Für den Endpunkt Biochemisches Ansprechen zu Woche 96, beurteilt anhand der Kriterien des Zentrallabors zeigt sich bei oral antiviral nicht-vorbehandelten Patienten in der Meta-Analyse (bei homogener Datenlage [$I^2=0\%$; $p=0,4690$]) ein statistisch signifikanter Vorteil für TAF gegenüber TDF (Meta-Analyse: OR [95%-KI]: 1,56 [1,14; 2,14], $p=0,0055$; RR [95%-KI]: 1,12 [1,02; 1,22], $p=0,0163$). Somit ist ein Zusatznutzen von TAF im Vergleich zu TDF für diesen Endpunkt belegt.

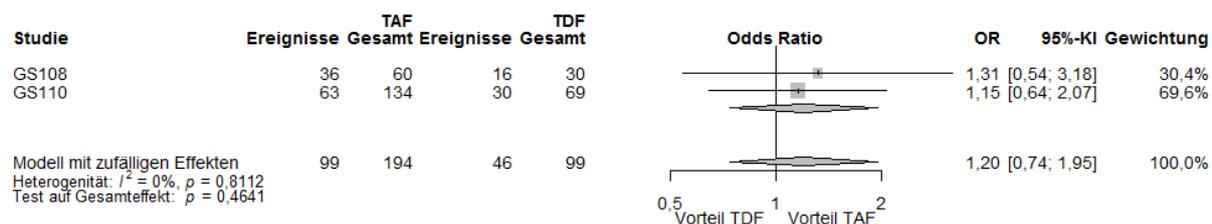
Oral antiviral vorbehandelte Patienten

Abbildung 9: Meta-Analyse für Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung, AASLD, Missing=Failure) aus RCT; TAF versus TDF (OR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)

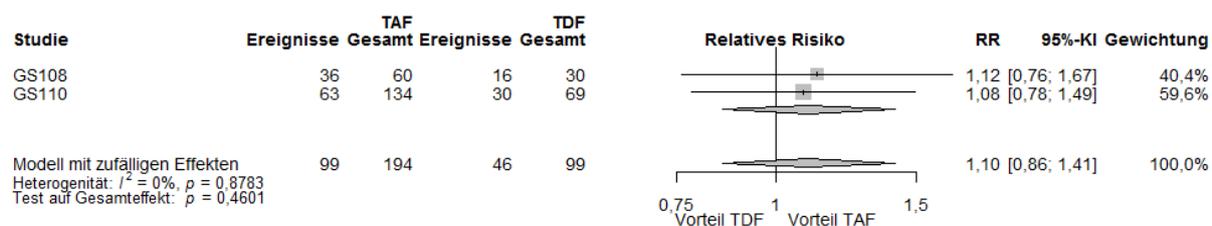


Abbildung 10: Meta-Analyse für Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung, AASLD, Missing=Failure) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Bei oral antiviral vorbehandelten Patienten zeigt sich für den Endpunkt Biochemisches Ansprechen zu Woche 96, beurteilt anhand der AASLD-Kriterien, weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse (bei homogener Datenlage [$I^2=0\%$; $p=0,8112$]) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Meta-Analyse: OR [95%-KI]: 1,20 [0,74; 1,95], $p=0,4641$; RR [95%-KI]: 1,10 [0,86; 1,41], $p=0,4601$).

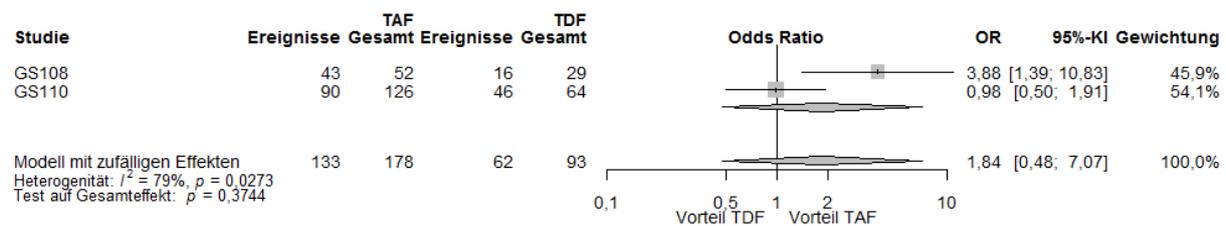


Abbildung 11: Meta-Analyse für Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung, Zentrallabor, Missing=Failure) aus RCT; TAF versus TDF (OR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)

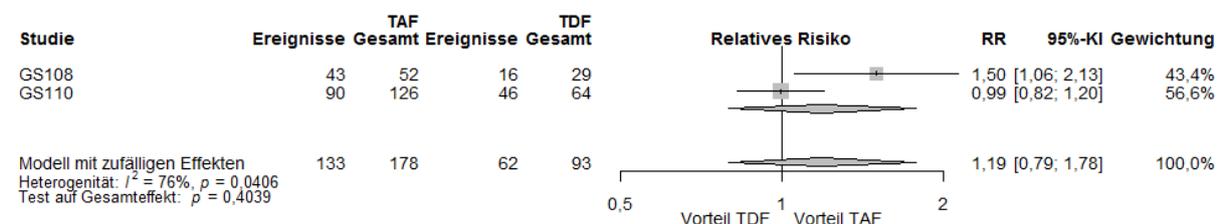


Abbildung 12: Meta-Analyse für Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung, Zentrallabor, Missing=Failure) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Für den Endpunkt Biochemisches Ansprechen zu Woche 96 (Zentrallabor) sind aufgrund der heterogenen Datenlage ($I^2=79\%$; $p=0,0273$) beide Studien separat zu betrachten. Während in Studie GS108 ein statistisch signifikanter Vorteil für TAF gegenüber TDF vorlag (OR [95%-KI]: 3,88 [1,39; 10,83], $p=0,0095$; RR [95%-KI]: 1,50 [1,06; 2,13], $p=0,0238$), zeigt Studie GS110 keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (OR [95%-KI]: 1,84 [0,48; 7,07], $p=0,9486$ RR [95%-KI]: 0,99 [0,82; 1,20], $p=0,9485$).

2.3 Unerwünschte Ereignisse

Oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten

Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

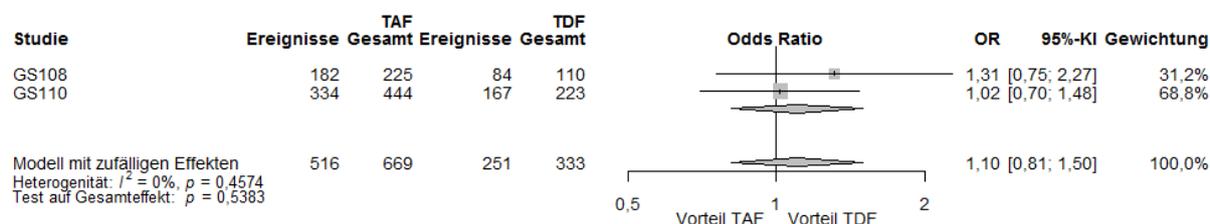


Abbildung 13: Meta-Analyse für Gesamtrate unerwünschte Ereignisse aus RCT; TAF versus TDF (OR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)

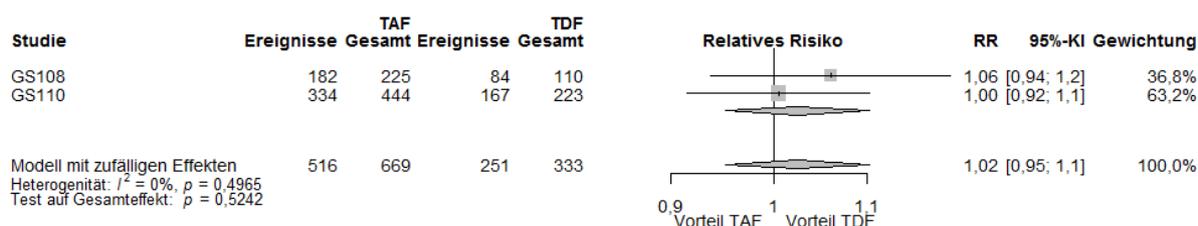


Abbildung 14: Meta-Analyse für Gesamtrate unerwünschte Ereignisse aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse zu Woche 96 zeigt sich bei oral antiviral nicht-vorbehandelten Patienten weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse (bei homogener Datenlage [$I^2=0\%$; $p=0,4574$]) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Meta-Analyse: OR [95%-KI]: 1,10 [0,81; 1,50], $p=0,5383$; RR [95%-KI]: 1,02 [0,95; 1,10], $p=0,5242$). Somit ist ein höherer oder geringerer Schaden von TAF im Vergleich zu TDF für diesen Endpunkt nicht belegt.

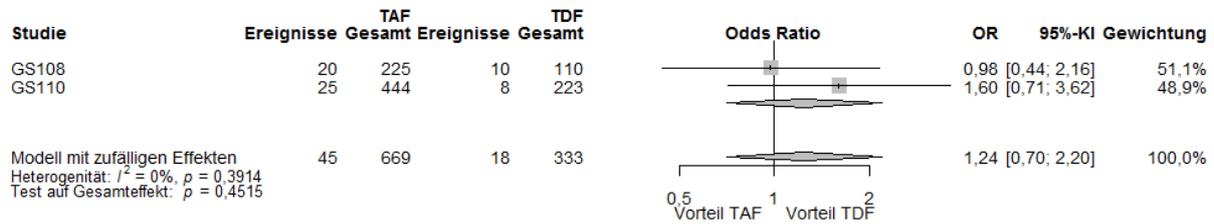
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Abbildung 15: Meta-Analyse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT; TAF versus TDF (OR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)

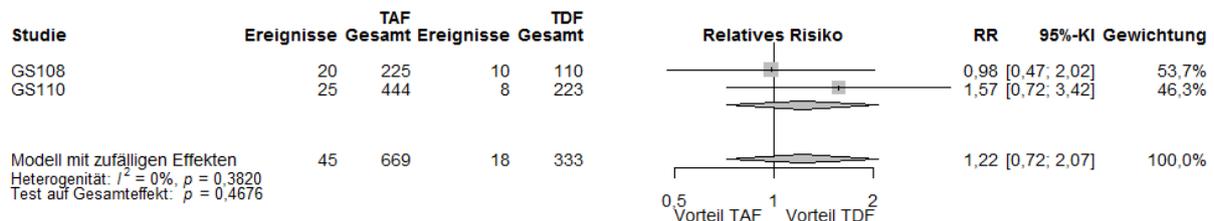


Abbildung 16: Meta-Analyse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Für den Endpunkt Gesamtrate Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse zu Woche 96 zeigt sich bei oral antiviral nicht-vorbehandelten Patienten weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse (bei homogener Datenlage [$I^2=0\%$; $p=0,3914$]) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Meta-Analyse: OR [95%-KI]: 1,24 [0,70; 2,20], $p=0,4515$; RR [95%-KI]: 1,22 [0,72; 2,07], $p=0,4676$). Somit ist ein höherer oder geringerer Schaden von TAF im Vergleich zu TDF für diesen Endpunkt nicht belegt.

Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4

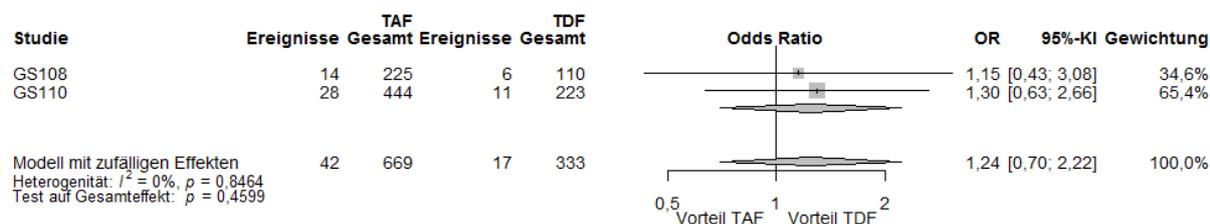


Abbildung 17: Meta-Analyse für Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 aus RCT; TAF versus TDF (OR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)

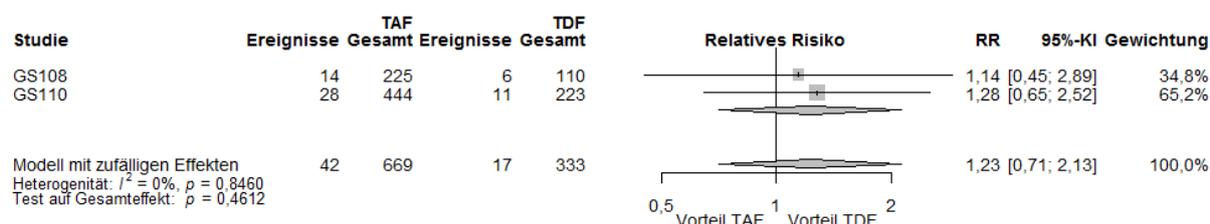


Abbildung 18: Meta-Analyse für Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 zu Woche 96 zeigt sich bei oral antiviral nicht-vorbehandelten Patienten weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse (bei homogener Datenlage [$I^2=0\%$; $p=0,8464$]) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Meta-Analyse: OR [95%-KI]: 1,24 [0,70; 2,22], $p=0,4599$; RR [95%-KI]: 1,23 [0,71; 2,13], $p=0,4612$). Somit ist ein höherer oder geringerer Schaden von TAF im Vergleich zu TDF für diesen Endpunkt nicht belegt.

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

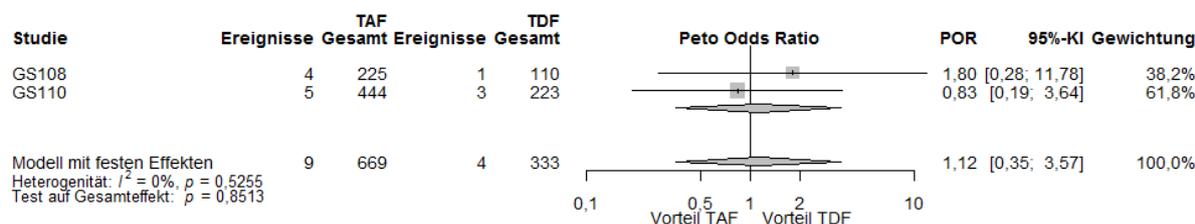


Abbildung 19: Meta-Analyse für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT; TAF versus TDF (POR, FEM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)

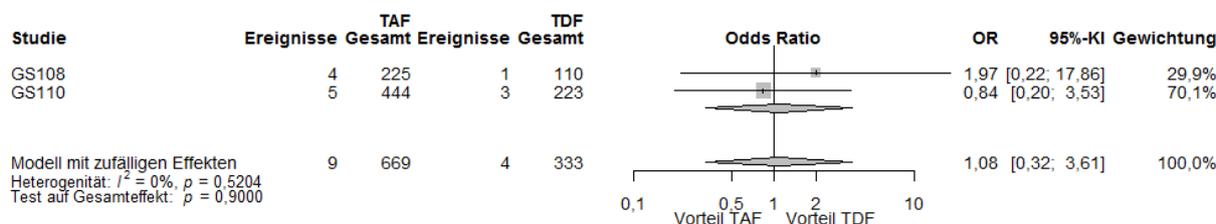


Abbildung 20: Meta-Analyse für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT; TAF versus TDF (OR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)

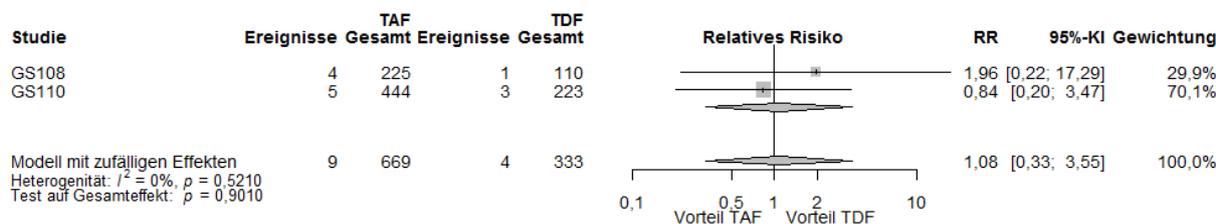


Abbildung 21: Meta-Analyse für Therapieabbrüche aufgrund Unerwünschter Ereignisse aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund Unerwünschter Ereignisse zu Woche 96 zeigt sich bei oral antiviral nicht-vorbehandelten Patienten weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse (bei homogener Datenlage [$I^2=0\%$; $p=0,5255$]) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Meta-Analyse: POR [95%-KI]: 1,12 [0,35; 3,57], $p=0,8513$; OR [95%-KI]: 1,08 [0,32; 3,61], $p=0,9000$; RR [95%-KI]: 1,08 [0,33; 3,55],

p=0,9010). Somit ist ein höherer oder geringerer Schaden von TAF im Vergleich zu TDF für diesen Endpunkt nicht belegt.

Nierenerkrankungen

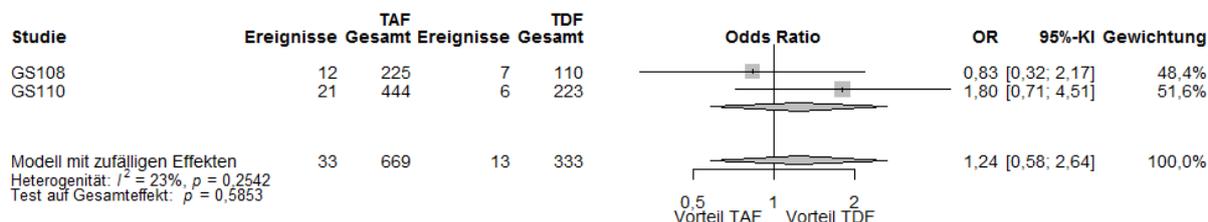


Abbildung 22: Meta-Analyse für Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) aus RCT; TAF versus TDF (OR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)

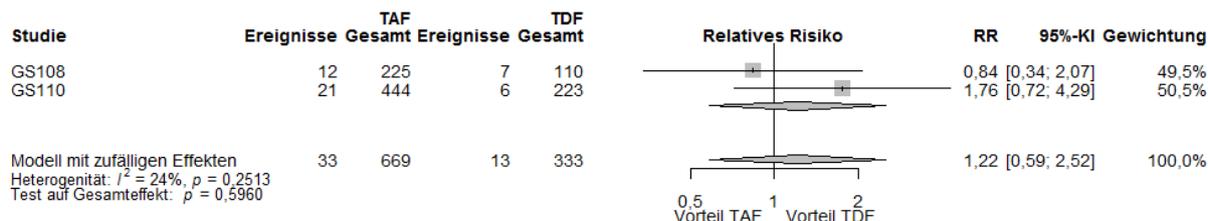


Abbildung 23: Meta-Analyse für Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Für den Endpunkt Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) zu Woche 96 zeigt sich bei oral antiviral nicht-vorbehandelten Patienten weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse (bei homogener Datenlage [$I^2=23\%$; $p=0,2542$]) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Meta-Analyse: OR [95%-KI]: 1,24 [0,58; 2,64], $p=0,5853$; RR [95%-KI]: 1,22 [0,59; 2,52], $p=0,5960$). Somit ist ein höherer oder geringerer Schaden von TAF im Vergleich zu TDF für diesen Endpunkt nicht belegt.

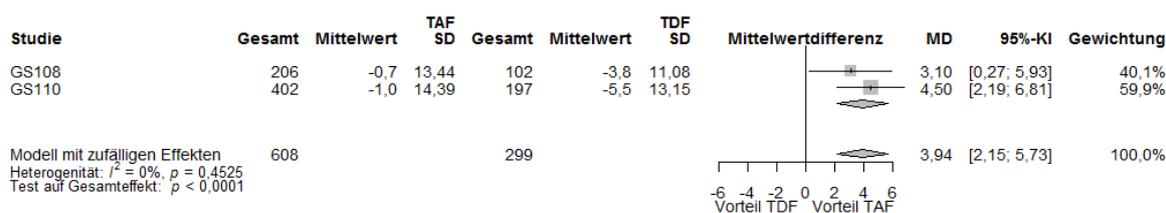


Abbildung 24: Meta-Analyse für Veränderung $eGFR_{CG}$ aus RCT; TAF versus TDF (MD, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Für den Endpunkt Nierenfunktionsstörungen, gemessen anhand der Veränderung der $eGFR_{CG}$ zu Woche 96, zeigen sich bei oral antiviral nicht-vorbehandelten Patienten sowohl in den Einzelstudien als auch in der Meta-Analyse (bei homogener Datenlage [$I^2=0\%$; $p=0,4525$]) statistisch signifikante Vorteile von TAF gegenüber TDF (Meta-Analyse: MD [95%-KI]: 3,94 [2,15; 5,73], $p<0,0001$).

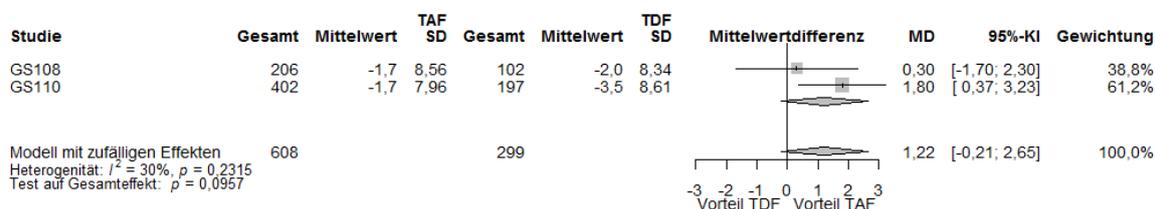


Abbildung 25: Meta-Analyse für Veränderung $eGFR_{CKD-EPI_{Cr}}$ aus RCT; TAF versus TDF (MD, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Für den Endpunkt Nierenfunktionsstörungen gemessen anhand der $eGFR_{CKD-EPI_{Cr}}$ zu Woche 96 zeigt sich bei oral antiviral nicht-vorbehandelten Patienten bei mäßig heterogener Datenlage ($I^2=30\%$; $p=0,2315$) in der Meta-Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Meta-Analyse: MD [95%-KI]: 1,22 [-0,21; 2,65], $p=0,0957$). Während auf Einzelstudienoberfläche in Studie GS108 kein statistisch signifikanter Unterschied vorlag, zeigt sich in Studie GS110 ein statistisch signifikanter Vorteil von TAF gegenüber TDF (MD [95%-KI]: 1,80 [0,37; 3,23], $p=0,0138$).

Veränderungen der Knochendichte/Frakturen

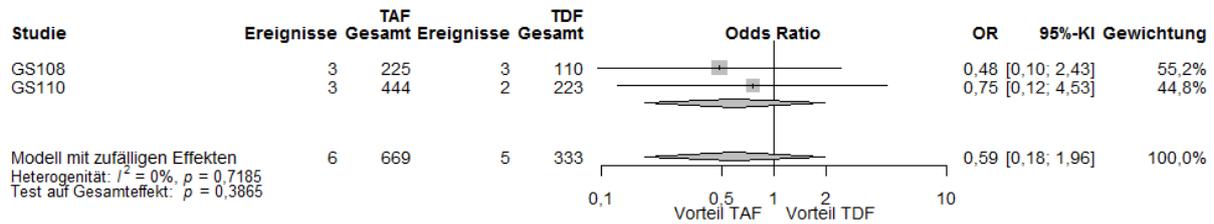


Abbildung 26: Meta-Analyse für Knochenfrakturen (HLGT&SMQ) aus RCT; TAF versus TDF (OR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)

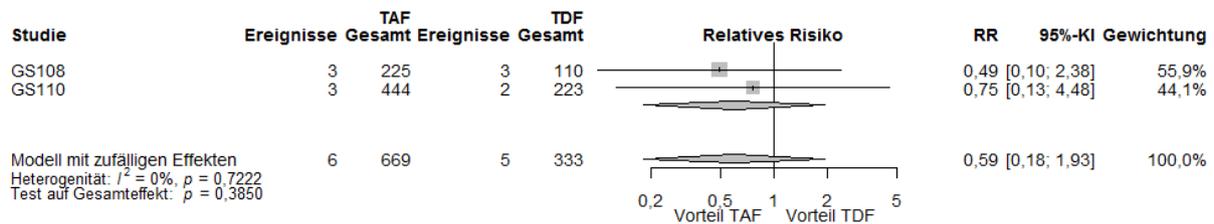


Abbildung 27: Meta-Analyse für Knochenfrakturen (HLGT&SMQ) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Für den Endpunkt Knochenfrakturen (HLGT&SMQ) zu Woche 96 zeigt sich bei oral antiviral nicht-vorbehandelten Patienten weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse (bei homogener Datenlage [$I^2=0\%$; $p=0,7185$]) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Meta-Analyse: OR [95%-KI]: 0,59 [0,18; 1,96], $p=0,3865$; RR [95%-KI]: 0,59 [0,18; 1,93], $p=0,3850$). Somit ist ein höherer oder geringerer Schaden von TAF im Vergleich zu TDF für diesen Endpunkt nicht belegt.

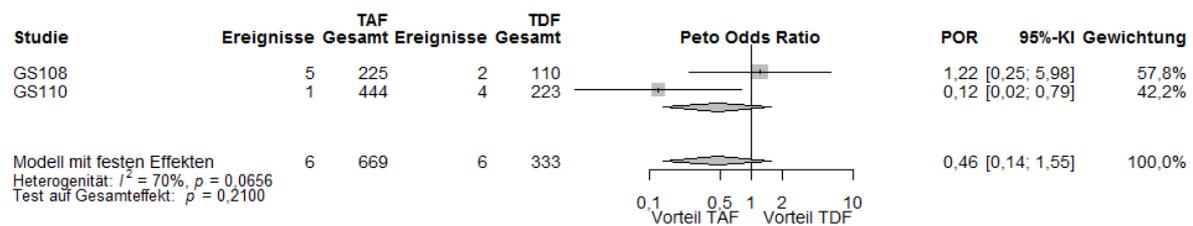


Abbildung 28: Meta-Analyse für Osteoporose (PT) aus RCT; TAF versus TDF (POR, FEM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)

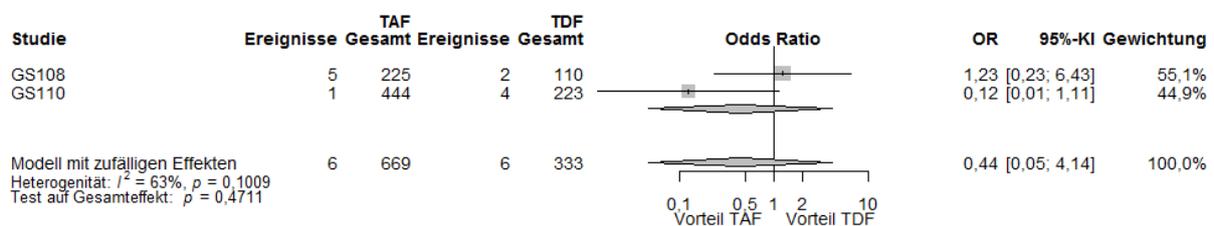


Abbildung 29: Meta-Analyse für Osteoporose (PT) aus RCT; TAF versus TDF (OR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)

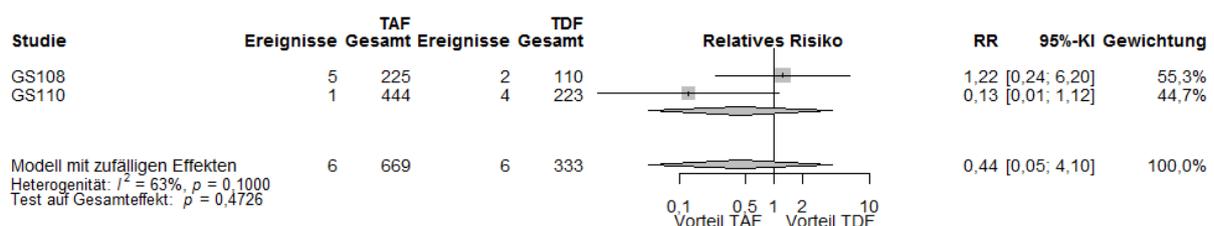


Abbildung 30: Meta-Analyse für Osteoporose (PT) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Für den Endpunkt Osteoporose (PT) zu Woche 96 zeigt sich bei oral antiviral nicht-vorbehandelten Patienten bei heterogener Datenlage ($I^2=70\%$; $p=0,0656$), die eine separate Betrachtung der Studien erforderlich machte, in Studie GS108 kein (POR [95%-KI]: 1,22 [0,25; 5,98], $p=0,8084$; OR: [95%-KI]: 1,23 [0,23;6,43]. $p=0,8085$; RR [95%-KI]: 1,22 [0,24; 6,20], $p=0,8086$) und in Studie GS110 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den

Behandlungsarmen (POR [95%-KI]: 0,12 [0,02; 0,79], $p=0,0268$; OR [95%-KI]: 0,12 [0,01; 1,11], $p=0,0622$; RR [95%-KI]: 0,13 [0,01; 1,12], $p=0,0628$) anhand des POR.

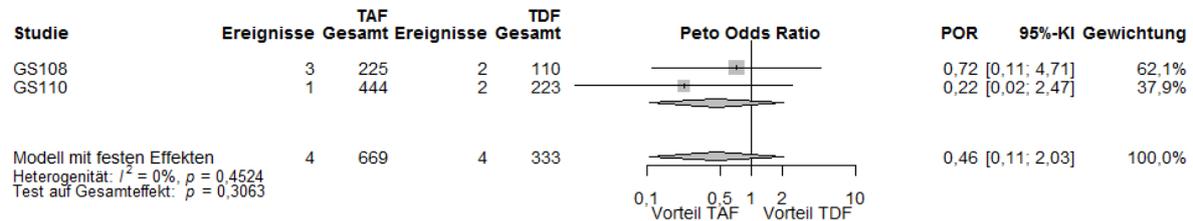


Abbildung 31: Meta-Analyse für Osteopenie (PT) aus RCT; TAF versus TDF (POR, FEM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)

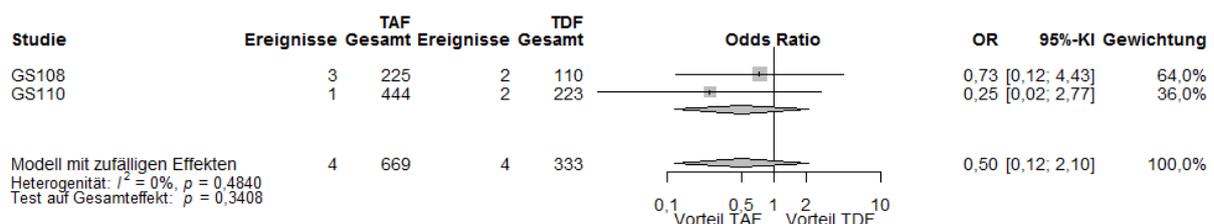


Abbildung 32: Meta-Analyse für Osteopenie (PT) aus RCT; TAF versus TDF (OR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)

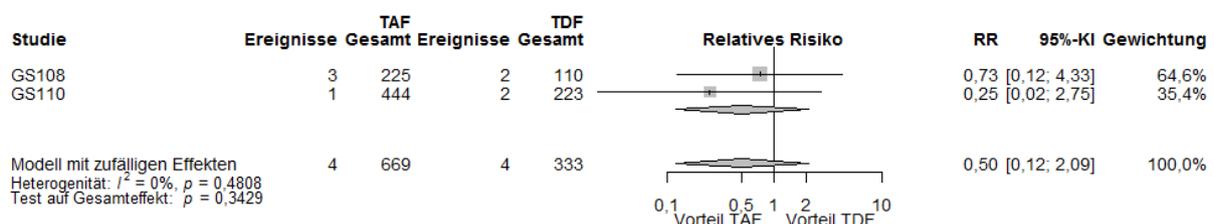


Abbildung 33: Meta-Analyse für Osteopenie (PT) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Für den Endpunkt Osteopenie (PT) zu Woche 96 zeigt sich bei oral antiviral nicht-vorbehandelten Patienten weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse (bei homogener Datenlage [$I^2=0\%$; $p=0,4524$]) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen

den Behandlungsmen (Meta-Analyse: POR [95%-KI]: 0,46 [0,11; 2,03], $p=0,3063$; OR [95%-KI]: 0,50 [0,12; 2,10], $p=0,3408$; RR [95%-KI]: 0,50 [0,12; 2,09], $p=0,3429$). Somit ist ein höherer oder geringerer Schaden von TAF im Vergleich zu TDF für diesen Endpunkt nicht belegt.

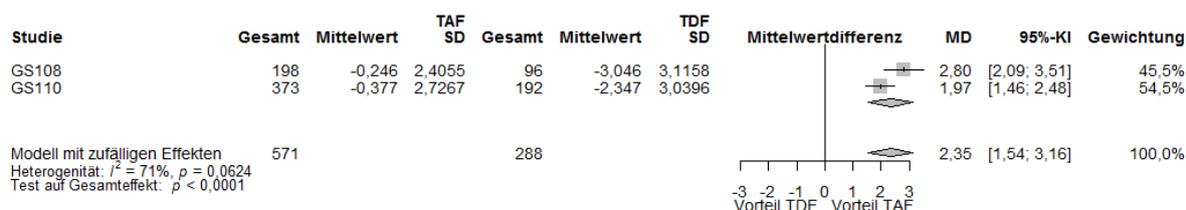


Abbildung 34: Meta-Analyse für Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Hüfte aus RCT; TAF versus TDF (MD, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)

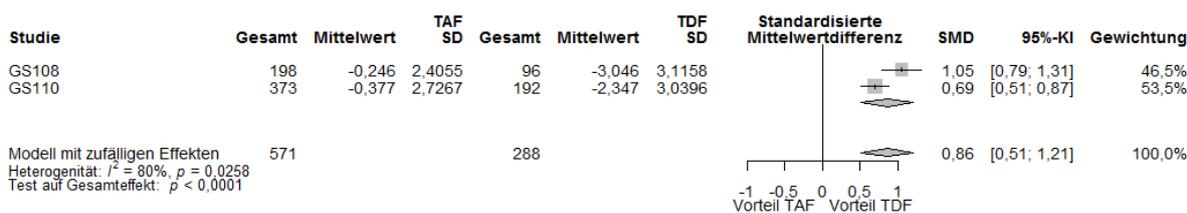


Abbildung 35: Meta-Analyse für Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Hüfte aus RCT; TAF versus TDF (SMD, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Für den Endpunkt Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Hüfte zu Woche 96 zeigt sich bei oral antiviral nicht-vorbehandelten Patienten bei heterogener Datenlage ($I^2=71\%$; $p=0,0624$) sowohl in den Einzelstudien als auch in der Meta-Analyse statistisch signifikante Vorteile von TAF gegenüber TDF (Meta-Analyse: MD [95%-KI]: 2,35 [1,54; 3,16], $p<0,0001$; SMD [95%-KI]: 0,86 [0,51; 1,21]). Die SMD zeigt die klinische Relevanz der Unterschiede.

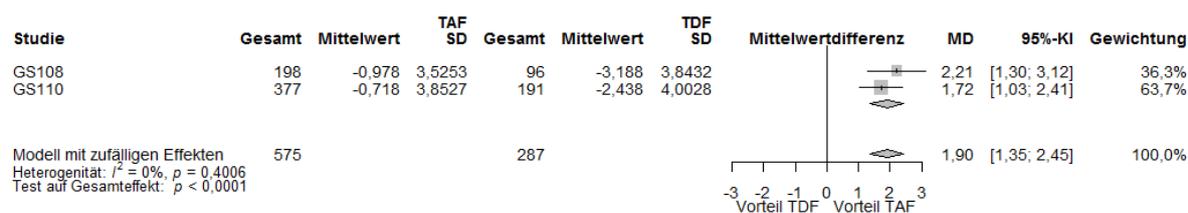


Abbildung 36: Meta-Analyse für Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule aus RCT; TAF versus TDF (MD, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)

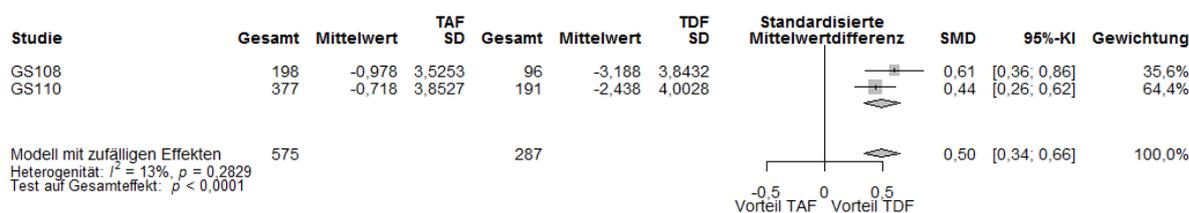


Abbildung 37: Meta-Analyse für Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule aus RCT; TAF versus TDF (SMD, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Für den Endpunkt Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule zu Woche 96 zeigen sich bei oral antiviral nicht-vorbehandelten Patienten bei homogener Datenlage ($I^2=0\%$; $p=0,4006$) sowohl in den Einzelstudien als auch in der Meta-Analyse statistisch signifikante Vorteile für TAF gegenüber TDF (Meta-Analyse: MD [95%-KI]: 1,90 [1,35; 2,45], $p<0,0001$; SMD [95%-KI]: 0,50 [0,34; 0,66]). Die SMD zeigt die klinische Relevanz der Unterschiede.

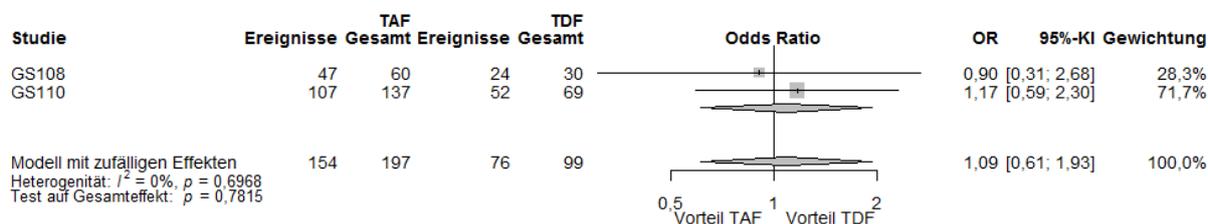
Oral antiviral vorbehandelte Patienten**Gesamtrate unerwünschte Ereignisse**

Abbildung 38: Meta-Analyse für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT; TAF versus TDF (OR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)

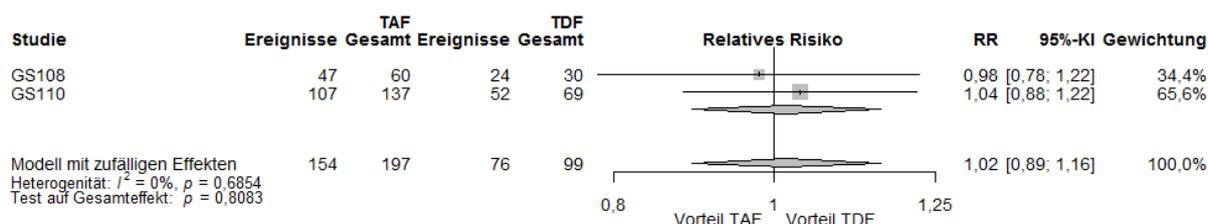


Abbildung 39: Meta-Analyse für Gesamtrate unerwünschte Ereignisse aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse zu Woche 96 zeigte sich bei oral antiviral vorbehandelten Patienten weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse (bei homogener Datenlage [$I^2=0\%$; $p=0,6968$]) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Meta-Analyse: OR [95%-KI]: 1,09 [0,61; 1,93], $p=0,7815$; RR [95%-KI]: 1,02 [0,89; 1,16], $p=0,8083$). Somit ist ein höherer oder geringerer Schaden von TAF im Vergleich zu TDF für diesen Endpunkt nicht belegt.

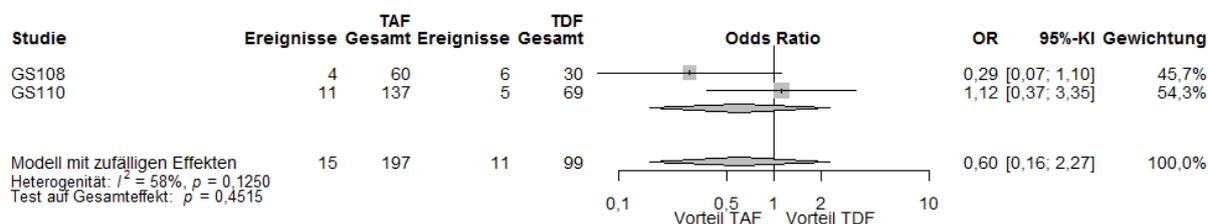
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Abbildung 40: Meta-Analyse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT; TAF versus TDF (OR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)

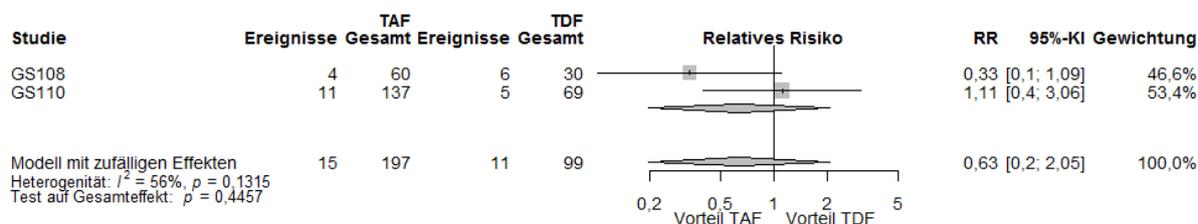


Abbildung 41: Meta-Analyse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zu Woche 96 zeigte sich bei oral antiviral vorbehandelten Patienten weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse (bei moderater Heterogenität [$I^2=58\%$; $p=0,1250$]) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Meta-Analyse: OR [95%-KI]: 0,60 [0,16; 2,27], $p=0,4515$; RR [95%-KI]: 0,63 [0,20; 2,05], $p=0,4457$). Da sich weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zeigt ist ein höherer oder geringerer Schaden von TAF im Vergleich zu TDF für diesen Endpunkt nicht belegt.

Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4

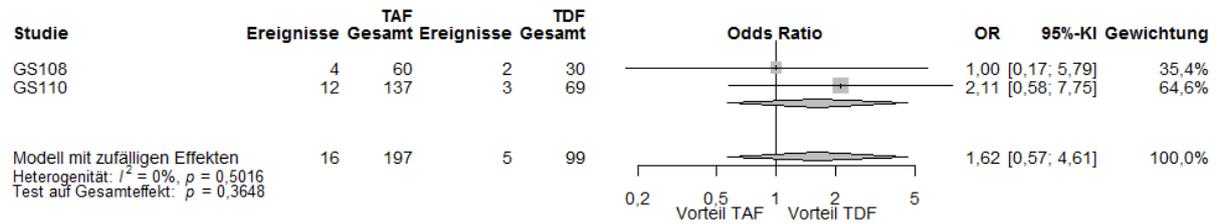


Abbildung 42: Meta-Analyse für Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 aus RCT; TAF versus TDF (OR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)

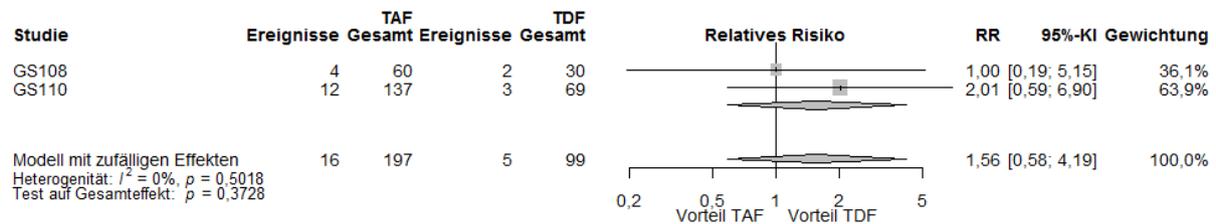


Abbildung 43: Meta-Analyse für Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Grad 3- 4 zu Woche 96 zeigte sich bei oral antiviral vorbehandelten Patienten weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse (bei homogener Datenlage [$I^2=0\%$; $p=0,5016$]) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Meta-Analyse: OR [95%-KI]: 1,62 [0,57; 4,61], $p=0,3648$; RR [95%-KI]: 1,56 [0,58; 4,19], $p=0,3728$). Somit ist ein höherer oder geringerer Schaden von TAF im Vergleich zu TDF für diesen Endpunkt nicht belegt.

Therapieabbrüche aufgrund Unerwünschter Ereignisse

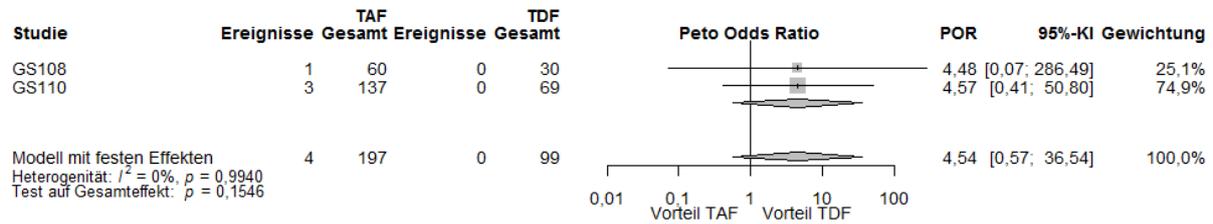


Abbildung 44: Meta-Analyse für Therapieabbrüche aufgrund Unerwünschter Ereignisse aus RCT; TAF versus TDF (POR, FEM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)

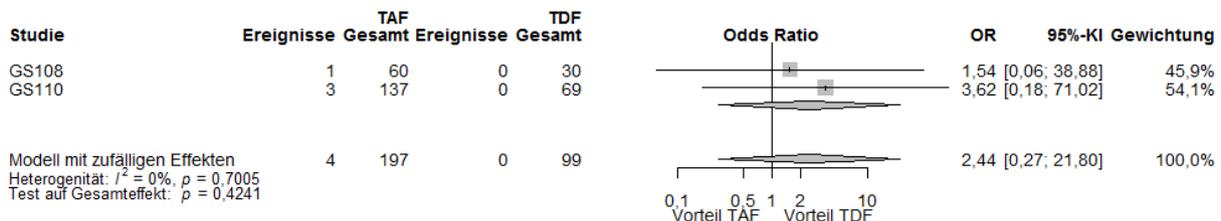


Abbildung 45: Meta-Analyse für Therapieabbrüche aufgrund Unerwünschter Ereignisse aus RCT; TAF versus TDF (OR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)

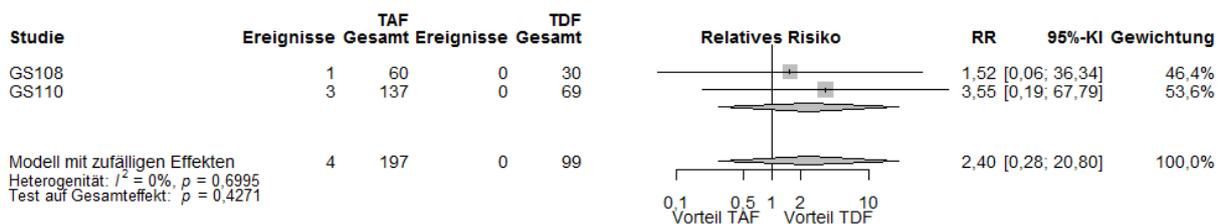


Abbildung 46: Meta-Analyse für Therapieabbrüche aufgrund Unerwünschter Ereignisse aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund Unerwünschter Ereignisse zu Woche 96 zeigte sich bei oral antiviral vorbehandelten Patienten weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse (bei homogener Datenlage [$I^2=0\%$; $p=0,9940$]) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Meta-Analyse: POR [95%-KI]: 4,54 [0,57; 36,54], $p=0,1546$; OR [95%-KI]: 2,44 [0,27; 21,80], $p=0,4241$; RR [95%-KI]: 2,40 [0,28;

20,80], $p=0,4271$). Somit ist ein höherer oder geringerer Schaden von TAF im Vergleich zu TDF für diesen Endpunkt nicht belegt.

Nierenerkrankungen

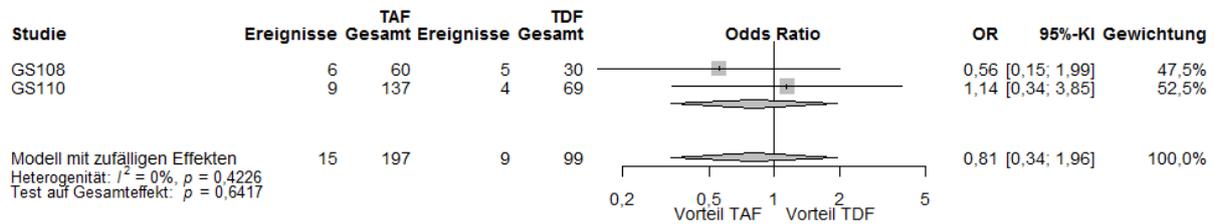


Abbildung 47: Meta-Analyse für Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) aus RCT; TAF versus TDF (OR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)

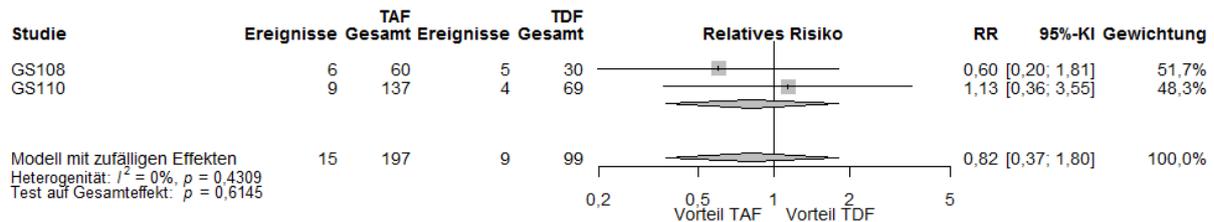


Abbildung 48: Meta-Analyse für Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Für den Endpunkt Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) zu Woche 96 zeigte sich bei oral antiviral vorbehandelten Patienten weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse (bei homogener Datenlage [$I^2=0\%$; $p=0,4226$]) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Meta-Analyse: OR [95%-KI]: 0,81 [0,34; 1,96], $p=0,6417$; RR [95%-KI]: 0,82 [0,37; 1,80], $p=0,6145$). Somit ist ein höherer oder geringerer Schaden von TAF im Vergleich zu TDF für diesen Endpunkt nicht belegt.

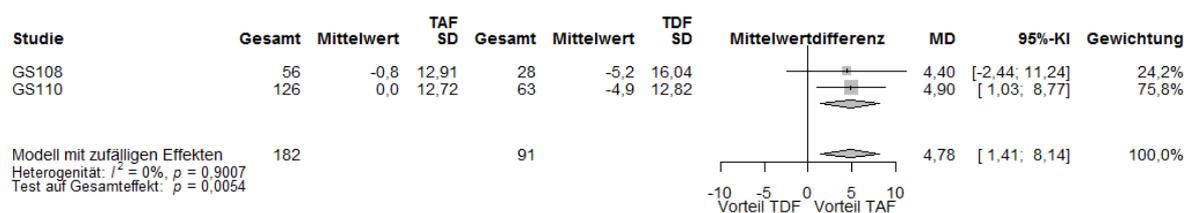


Abbildung 49: Meta-Analyse für Veränderung $eGFR_{CG}$ aus RCT; TAF versus TDF (MD, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Für den Endpunkt Nierenfunktion gemessen anhand der Veränderung der $eGFR_{CG}$ zu Woche 96 zeigen sich bei oral antiviral vorbehandelten Patienten bei homogener Datenlage ($I^2=0\%$; $p=0,9007$) sowohl in Studie GS110 (MD [95%-KI]: 4,90 [1,03; 8,77], $p=0,0130$) als auch in der Meta-Analyse statistisch signifikante Vorteile von TAF gegenüber TDF (Meta-Analyse: MD [95%-KI]: 4,78 [1,41; 8,14], $p=0,0054$).

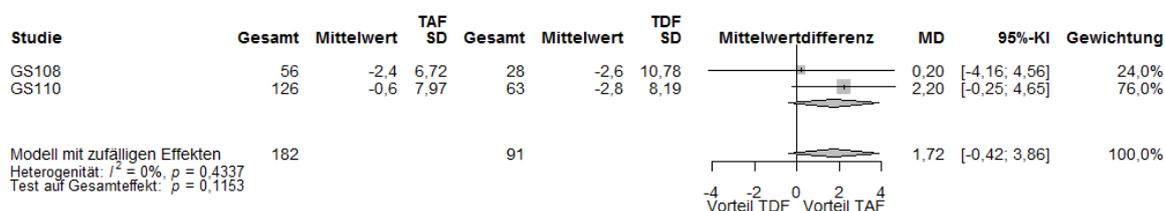


Abbildung 50: Meta-Analyse für Veränderung $eGFR_{CKD-EPI_{Cr}}$ aus RCT; TAF versus TDF (MD, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Für den Endpunkt Nierenfunktionserkrankungen gemessen anhand der Veränderung der $eGFR_{CKD-EPI_{Cr}}$ zu Woche 96 zeigt sich bei oral antiviral vorbehandelten Patienten weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse (bei homogener Datenlage [$I^2=0\%$; $p=0,4337$]) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Meta-Analyse: MD [95%-KI]: 1,72 [-0,42; 3,86], $p=0,1153$).

Veränderungen der Knochendichte/Frakturen

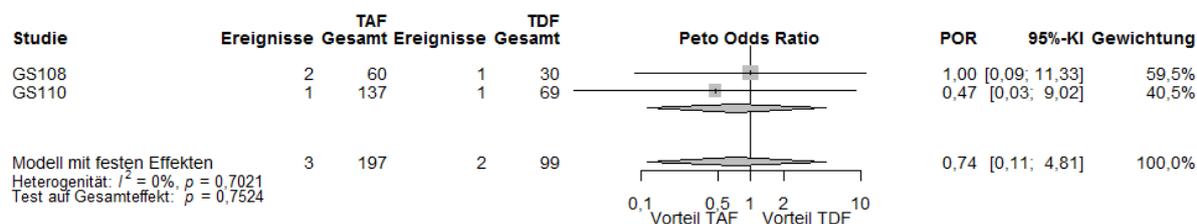


Abbildung 51: Meta-Analyse für Knochenfrakturen (HLGT&SMQ) aus RCT; TAF versus TDF (POR, FEM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)

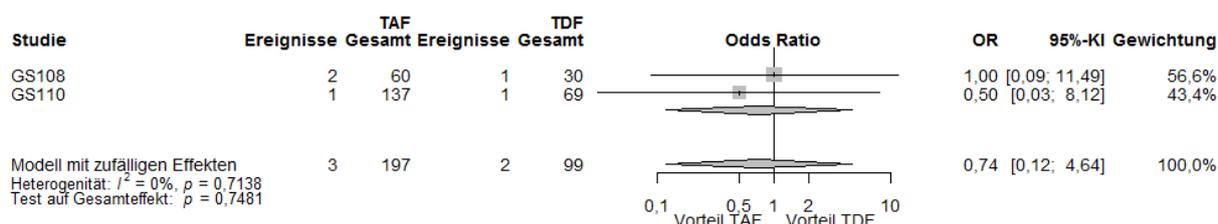


Abbildung 52: Meta-Analyse für Knochenfrakturen (HLGT&SMQ) aus RCT; TAF versus TDF (OR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)

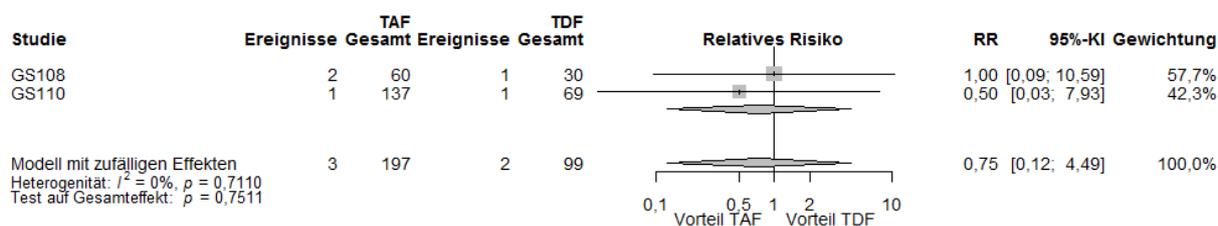


Abbildung 53: Meta-Analyse für Knochenfrakturen (HLGT&SMQ) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Für den Endpunkt Knochenfrakturen (HLGT&SMQ) zu Woche 96 zeigte sich bei oral antiviral vorbehandelten Patienten weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse (bei homogener Datenlage [$I^2=0\%$; $p=0,7021$]) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Meta-Analyse: POR [95%-KI]: 0,74 [0,11; 4,81], $p=0,7524$; OR [95%-KI]: 0,74 [0,12; 4,64], $p=0,7481$; RR [95%-KI]: 0,75 [0,12; 4,49], $p=0,7511$). Somit ist

ein höherer oder geringerer Schaden von TAF im Vergleich zu TDF für diesen Endpunkt nicht belegt.

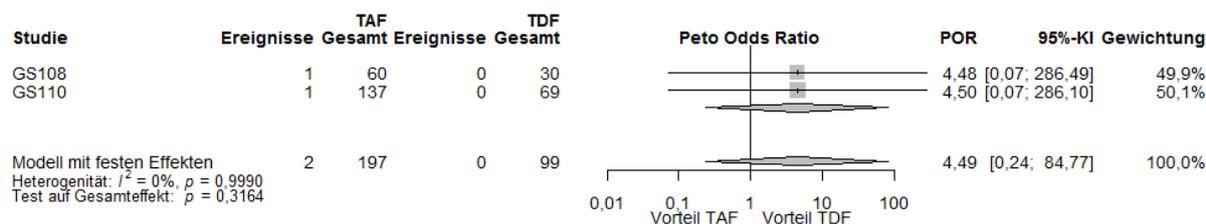


Abbildung 54: Meta-Analyse für Osteoporose (PT) aus RCT; TAF versus TDF (POR, FEM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)

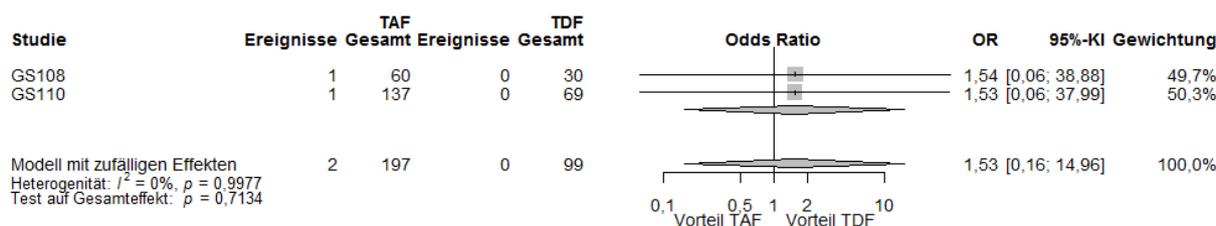


Abbildung 55: Meta-Analyse für Osteoporose (PT) aus RCT; TAF versus TDF (OR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)

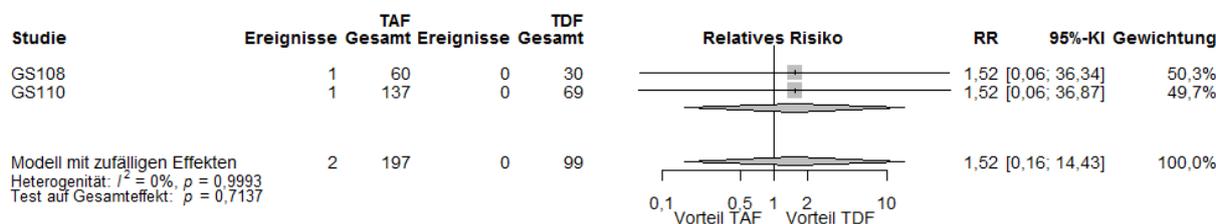


Abbildung 56: Meta-Analyse für Osteoporose (PT) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Für den Endpunkt Osteoporose (PT) zu Woche 96 zeigte sich bei oral antiviral vorbehandelten Patienten weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse (bei homogener Datenlage [$I^2=0\%$; $p=0,9990$]) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Meta-Analyse: POR [95%-KI]: 4,49 [0,24; 84,77], $p=0,3164$; OR [95%-KI]: 1,53 [0,16; 14,96], $p=0,7134$; RR [95%-KI]: 1,52 [0,16; 14,43], $p=0,7137$). Somit ist ein höherer oder geringerer Schaden von TAF im Vergleich zu TDF für diesen Endpunkt nicht belegt.

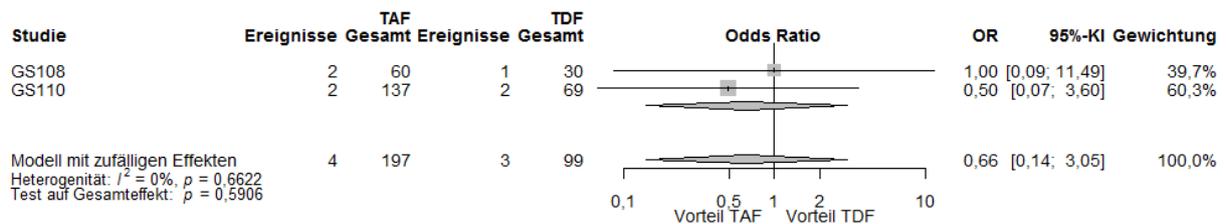


Abbildung 57: Meta-Analyse für Osteopenie (PT) aus RCT; TAF versus TDF (OR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)

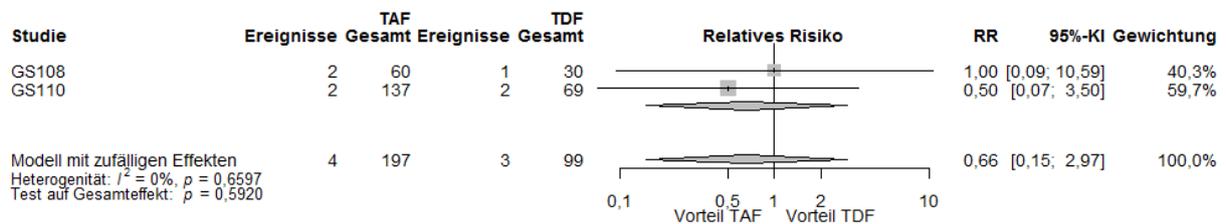


Abbildung 58: Meta-Analyse für Osteopenie (PT) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Für den Endpunkt Osteopenie (PT) zu Woche 96 zeigte sich bei oral antiviral vorbehandelten Patienten weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse (bei homogener Datenlage [$I^2=0\%$; $p=0,6622$]) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Meta-Analyse: OR [95%-KI]: 0,66 [0,14; 3,05], $p=0,5906$; RR [95%-KI]: 0,66 [0,15; 2,97], $p=0,5920$). Somit ist ein höherer oder geringerer Schaden von TAF im Vergleich zu TDF für diesen Endpunkt nicht belegt.

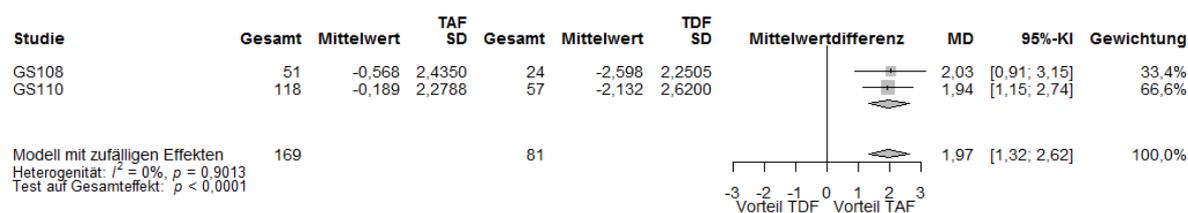


Abbildung 59: Meta-Analyse für Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Hüfte aus RCT; TAF versus TDF (MD, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)

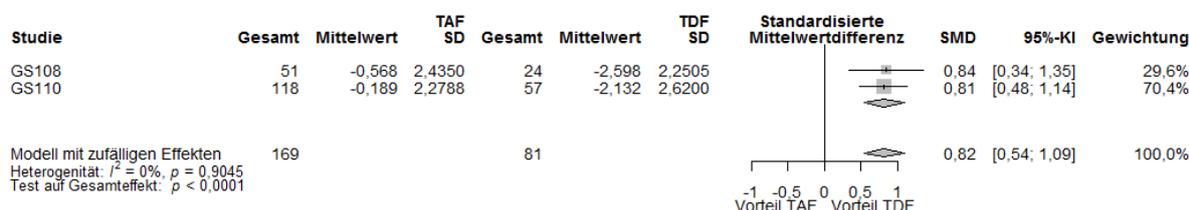


Abbildung 60: Meta-Analyse für Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Hüfte aus RCT; TAF versus TDF (SMD, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Für den Endpunkt Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Hüfte zu Woche 96 zeigte sich bei oral antiviral vorbehandelten Patienten sowohl in den Einzelstudien als auch in der Meta-Analyse (bei homogener Datenlage [$I^2=0\%$; $p=0,9013$]) statistisch signifikante Vorteile von TAF gegenüber TDF (Meta-Analyse: MD [95%-KI]: 1,97 [1,32; 2,62], $p<0,0001$; SMD [95%-KI]: 0,82 [0,54; 1,09]). Die SMD zeigt die klinische Relevanz der Unterschiede.

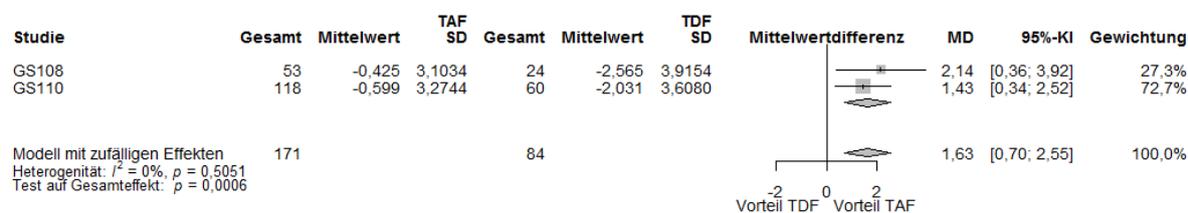


Abbildung 61: Meta-Analyse für Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule aus RCT; TAF versus TDF (MD, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)

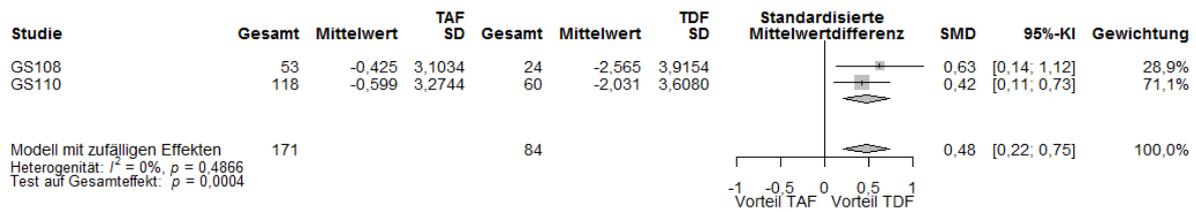


Abbildung 62: Meta-Analyse für Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule aus RCT; TAF versus TDF (SMD, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Für den Endpunkt Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule zu Woche 96 zeigen sich bei oral antiviral vorbehandelten Patienten sowohl in den Einzelstudien als auch in der Meta-Analyse (bei homogener Datenlage [$I^2=0\%$; $p=0,5051$]) statistisch signifikante Vorteile von TAF gegenüber TDF (Meta-Analyse: MD [95%-KI]: 1,63 [0,70; 2,55], $p=0,0006$; SMD [95%-KI]: 0,48 [0,22; 0,75]). Die SMD zeigt die klinische Relevanz der Unterschiede.

3 Subgruppenanalysen

3.1 Übersicht der durchgeführten Interaktionstests

Oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten

Tabelle 3-1: p-Werte der Interaktionstests aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten (Woche 96)

Studie GS108 und GS110 (gepoolt)	p-Wert des Interaktionstests*				
	Alter	Geschlecht	HBV-DNA zu Baseline	ALT zu Baseline (Zentrallabor)	Region
Virologisches Ansprechen (HBV- DNA<29 IU/mL)	0,2748	0,5217	0,2278	0,3036	0,6374
Biochemisches Ansprechen (ALT- Normalisierung; AASLD)	0,4400	0,0252	0,4050	0,7293	0,8942
Biochemisches Ansprechen (ALT- Normalisierung; Zentrallabor)	0,5355	0,8567	0,5618	n.b.	0,9995
Mortalität	Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt				
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	0,2457	0,9156	0,1162	0,8834	0,9372
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,7378	0,2063	0,4311	0,4067	0,7975
Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4	0,577	0,7124	0,1105	0,9102	0,9754
Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt				
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	0,1500	0,453	0,6784	0,4148	0,5112
Nierenversagen und - funktionsstörungen (HLT)	Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt				
Veränderung eGFR _{CG}	0,9067	0,9725	0,6561	0,2406	0,7452
Veränderung eGFR _{CKD-EPI Cr}	0,4613	0,0780	0,4691	0,3945	0,8642
Knochenfrakturen (HLGT&SMQ)	Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt				

Studie GS108 und GS110 (gepoolt)	p-Wert des Interaktionstests*				
	Alter	Geschlecht	HBV-DNA zu Baseline	ALT zu Baseline (Zentrallabor)	Region
Osteoporose (PT)	Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt				
Osteopenie (PT)	Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt				
Veränderung Knochendichte in der Hüfte	0,1379	0,3867	0,0745	0,8872	0,9027
Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule	0,1265	0,4628	0,2013	0,9944	0,0972
*Effektmaß: Odds ratios Fett gedruckt sind p-Werte, die zum Niveau $\alpha=0,20$ signifikant sind. AASLD=American Association for the Study of Liver Disease, ALT=Alaninaminotransferase, DNA=Desoxyribonukleinsäure, eGFR _{CG} =Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach Cockcroft-Gault, eGFR _{CKD-EPI} eGFR _{CKD-EPI} =Kreatinin-basierte geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach CKD-EPI, HBV=Hepatitis-B-Virus, HLT=High Level Group Term, HLT=High Level Term, n.b.=Nicht berechenbar, PT=Preferred Term, SMQ=Standardisierte MedDRA Queries, SOC=Systemorganklasse					

Oral antiviral vorbehandelte Patienten

Tabelle 3-2: p-Werte der Interaktionstests aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für oral antiviral vorbehandelte Patienten (Woche 96)

Studie GS108 und GS110 (gepoolt)	p-Wert des Interaktionstests				
	Alter	Geschlecht	HBV-DNA zu Baseline	ALT zu Baseline (Zentrallabor)	Region
Virologisches Ansprechen (HBV- DNA<29 IU/mL)	0,8904	0,5787	0,2537	0,5912	0,1271
Biochemisches Ansprechen (ALT- Normalisierung; AASLD)	0,5574	0,1796	0,9816	0,6290	0,9883
Biochemisches Ansprechen (ALT- Normalisierung; Zentrallabor)	0,8610	0,3938	0,9989	n.b.	0,9901
Mortalität	Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt				
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	0,0752	0,853	0,1839	0,5583	0,6345

Studie GS108 und GS110 (gepoolt)	p-Wert des Interaktionstests				
	Alter	Geschlecht	HBV-DNA zu Baseline	ALT zu Baseline (Zentrallabor)	Region
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,6826	0,6645	0,8687	0,2057	0,2083
Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4	0,1249	0,1094	0,4739	0,4854	0,7550
Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt				
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	0,0266	0,4481	0,4695	0,8162	0,4210
Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT)	Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt				
Veränderung eGFR _{CG}	0,8826	0,3852	0,9697	0,2661	0,588
Veränderung eGFR _{CKD-EPI Cr}	0,9534	0,3597	0,7613	0,3576	0,4106
Knochenfrakturen (HLGT&SMQ)	Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt				
Osteoporose (PT)	Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt				
Osteopenie (PT)	Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt				
Veränderung Knochendichte in der Hüfte	0,6703	0,1993	0,5662	0,8428	0,0824
Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule	0,5957	0,2002	0,1040	0,2522	0,1145
Fett gedruckt sind p-Werte, die zum Niveau $\alpha=0,20$ signifikant sind. AASLD=American Association for the Study of Liver Disease, ALT=Alaninaminotransferase, DNA=Desoxyribonukleinsäure, eGFR _{CG} =Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach Cockcroft-Gault, eGFR _{CKD-EPI Cr} =Kreatinin-basierte geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach CKD-EPI, HBV=Hepatitis-B-Virus, HLGT=High Level Group Term, HLT=High Level Term, n.b.=Nicht berechenbar, PT=Preferred Term, SMQ=Standardisierte MedDRA Queries, SOC=Systemorganklasse					

3.2 Zusammenfassung der signifikanten Effektmodifikationen

3.2.1 Zusammenfassung für oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten

Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <29 IU/mL)

Es traten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation auf.

Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung, AASLD)

Die Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt ergaben einen Beleg für eine Effektmodifikation durch Geschlecht (Interaktionstest: $p=0,0252$). Dabei besteht in der Gruppe der weiblichen Patienten (Heterogenitätstest: $p=0,9648$; $I^2=0\%$) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von TAF (OR [95%-KI]: 2,66 [1,64; 4,31], $p<0,0001$); in der Gruppe der männlichen Patienten (Heterogenitätstest: $p=0,6999$; $I^2=0\%$) zeigte sich ein tendenzieller Vorteil für TAF gegenüber TDF (OR [95%-KI]: 1,36 [0,97; 1,90], $p=0,0772$).

Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung, Zentrallabor)

Es traten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation auf.

Mortalität

Aufgrund der zu geringen Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

Es besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch HBV-DNA zu Baseline (Interaktionstest: $p=0,1162$). Da jedoch in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Es traten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation auf.

Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4

Es besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch HBV-DNA zu Baseline (Interaktionstest: $p=0,1105$). Da jedoch in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Nierenerkrankungen**Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)**

Es besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch das Alter (Interaktionstest: $p=0,1500$). Da jedoch in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Veränderung $eGFR_{CG}$

Es traten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation auf.

Veränderung eGFR_{CKD-EPI Cr}

Es besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch das Geschlecht der Patienten (Interaktionstest: $p=0,0780$). Dabei besteht in der Gruppe der männlichen Patienten (Heterogenitätstest: $I^2=0\%$; $p=0,6191$) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von TAF (MD [95%-KI]: 2,14 [0,67; 3,62], $p=0,0044$). In der Gruppe der weiblichen Patienten (Heterogenitätstest: $I^2=0\%$; $p=0,3403$) zeigte sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (MD [95%-KI]: -0,01 [-1,90; 1,88], $p=0,9888$).

Veränderungen der Knochendichte/Frakturen*Knochenfrakturen (HLGT&SMQ)*

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Osteoporose (PT)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Osteopenie (PT)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Veränderung Knochendichte in der Hüfte

Es besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch das Alter (Interaktionstest: $p=0,1379$). Es besteht hier sowohl in der Gruppe der Patienten <50 Jahre (Heterogenitätstest: $p=0,6797$; $I^2=0\%$) (MD [95%-KI]: 1,89 [1,43; 2,36], $p<0,0001$; SMD [95%-KI]: 0,71 [0,54; 0,88]) als auch in der Gruppe der Patienten ≥ 50 Jahre (Heterogenitätstest: $p=0,1595$; $I^2=49\%$) (MD [95%-KI]: 2,83 [1,68; 3,98], $p<0,0001$; SMD [95%-KI]: 0,96 [0,51; 1,42]) ein statistisch signifikanter sowie klinisch relevanter Unterschied zugunsten von TAF. Dies ist somit eine quantitative Interaktion und demnach nicht fazitrelevant.

Es besteht außerdem ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch HBV-DNA zu Baseline (Interaktionstest: $p=0,0745$). Es besteht hier sowohl in der Gruppe der Patienten mit $<10^8$ IU/mL (Heterogenitätstest: $p=0,3035$; $I^2=6\%$) (MD [95%-KI]: 2,49 [1,95; 3,02], $p<0,0001$; SMD [95%-KI]: 0,88 [0,60; 1,16]) als auch in der Gruppe der Patienten mit $\geq 10^8$ IU/mL (Heterogenitätstest: $p=0,3403$; $I^2=0\%$) (MD [95%-KI]: 1,70 [1,02; 2,38], $p<0,0001$; SMD [95%-KI]: 0,64 [0,37; 0,90]) ein statistisch signifikanter sowie klinisch relevanter Unterschied zugunsten von TAF. Dies ist somit eine quantitative Interaktion und demnach nicht fazitrelevant.

Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule

Es besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch das Alter (Interaktionstest: $p=0,1265$). Es besteht hier sowohl in der Gruppe der Patienten <50 Jahre (Heterogenitätstest: $I^2=0\%$; $p=0,8849$) (MD [95%-KI]: 1,46 [0,87; 2,05], $p<0,0001$; SMD [95%-KI]: 0,41 [0,24; 0,58]) als auch in der Gruppe der Patienten ≥ 50 Jahre (Heterogenitätstest: $I^2=0\%$; $p=0,7687$) (MD [95%-KI]: 2,44 [1,33; 3,55], $p<0,0001$; SMD [95%-KI]: 0,59 [0,32; 0,87]) ein statistisch

signifikanter sowie klinisch relevanter Unterschied zugunsten von TAF. Dies ist somit eine quantitative Interaktion und demnach nicht fazitrelevant.

Es besteht außerdem ein Hinweis auf Effektmodifikation durch die Region (Interaktionstest: $p=0,0972$). Es besteht hier in der Gruppe der Patienten aus Ostasien (Heterogenitätstest: $p=0,9096$; $I^2=0\%$) (MD [95%-KI]: 2,39 [1,67; 3,11], $p<0,0001$; SMD [95%-KI]: 0,63 [0,43; 0,83]) und in der Gruppe der Patienten aus Nordamerika (Heterogenitätstest: $p=0,2542$; $I^2=23\%$) (MD [95%-KI]: 1,81 [0,31; 3,30], $p=0,0182$; SMD [95%-KI]: 0,47 [0,08; 0,86]) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von TAF. Einen klinisch relevanten Unterschied zeigt lediglich die SMD für die Gruppe der Patienten aus Ostasien.

3.2.2 Zusammenfassung für oral antiviral vorbehandelte Patienten

Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <29 IU/mL)

Es besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch die Region (Interaktionstest: $p=0,1271$). Da jedoch in keiner der Subgruppen nach Region ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung, AASLD)

Es besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Geschlecht (Interaktionstest: $p=0,1796$). Da jedoch in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung, Zentrallabor)

Es traten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation auf.

Mortalität

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

Es besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch das Alter (Interaktionstest: $p=0,0752$). Da jedoch in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Ein weiterer Hinweis auf Effektmodifikation besteht durch HBV-DNA zu Baseline ($p=0,1839$). Da aber auch hier in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Es traten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation auf.

Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4

Es besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch das Alter (Interaktionstest: $p=0,1249$). Da jedoch in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Ein weiterer Hinweis auf Effektmodifikation besteht durch das Geschlecht (Interaktionstest: $p=0,1094$). Da aber auch hier in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Nierenerkrankungen***Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)***

Die Subgruppenanalyse für diesen Endpunkt ergab einen Beleg für eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten (Interaktionstest: $p=0,0266$). Es besteht hier in der Gruppe der Patienten ≥ 50 Jahre (Heterogenitätstest: $p=0,9732$; $I^2=0\%$) (OR [95%-KI]: 0,25 [0,06; 0,99], $p=0,0478$) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von TAF, der in der Gruppe der Patienten < 50 Jahre (Heterogenitätstest: $p=0,7658$; $I^2=0\%$) (OR [95%-KI]: 2,30 [0,57; 9,36], $p=0,2442$) nicht besteht.

Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Veränderung $eGFR_{CG}$

Es traten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation auf.

Veränderung $eGFR_{CKD-EPI Cr}$

Es traten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation auf.

Veränderungen der Knochendichte/Frakturen***Knochenfrakturen (HLGT&SMQ)***

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Osteoporose (PT)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Osteopenie (PT)

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Veränderung Knochendichte in der Hüfte

Es besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch das Geschlecht (Interaktionstest: $p=0,1993$). Es besteht hier sowohl in der Gruppe der männlichen Patienten (Heterogenitätstest: $p=0,7649$; $I^2=0\%$) (MD [95%-KI]: 1,79 [1,08; 2,49], $p<0,0001$; SMD [95%-KI]: 0,79 [0,47; 1,12]) als auch in der Gruppe der weiblichen Patienten (Heterogenitätstest: $p=0,0836$; $I^2=67\%$) (MD [95%-KI]: 3,21 [1,16; 5,26], $p=0,0022$; SMD [95%-KI]: 1,26 [-0,17; 2,69]) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von TAF. Die Studien zeigen beide deutlich in die gleiche Richtung zugunsten von TAF, weswegen die Heterogenität zwischen den beiden Studien nicht fazitrelevant ist.

Es besteht außerdem ein Hinweis auf Effektmodifikation durch die Region (Interaktionstest: $p=0,0824$). Es besteht hier in der Gruppe der Patienten aus Ostasien (Heterogenitätstest: $p=0,7686$; $I^2=0\%$) (MD [95%-KI]: 2,82 [2,00; 3,65], $p<0,0001$; SMD [95%-KI]: 1,27 [0,85; 1,68]), in der Gruppe der Patienten aus Europa (Heterogenitätstest: $p=0,8569$; $I^2=0\%$) (MD [95%-KI]: 2,26 [1,02; 3,49], $p=0,0003$; SMD [95%-KI]: 0,90 [0,36; 1,43]) und in der Gruppe der Patienten aus anderen Regionen (Heterogenitätstest: nicht zutreffend, da Schätzung nur auf einer Studie basiert) (MD [95%-KI]: 1,69 [0,12; 3,26], $p=0,0344$; SMD [95%-KI]: 0,75 [-0,83; 2,33]) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von TAF. Einen klinisch relevanten Unterschied zeigt lediglich die SMD für die Gruppe der Patienten aus Ostasien und die Gruppe der Patienten aus Europa. Insgesamt wirkt sich diese Effektmodifikation nicht auf das Fazit aus.

Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule

Es besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch HBV-DNA zu Baseline (Interaktionstest: $p=0,1040$). Es besteht hier in der Gruppe der Patienten mit HBV-DNA $<10^8$ IU/mL (Heterogenitätstest: $p=0,8750$; $I^2=0\%$) (MD [95%-KI]: 2,30 [1,04; 3,55], $p=0,0003$; SMD [95%-KI]: 0,66 [0,31; 1,02]) ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zugunsten von TAF, der in der Gruppe der Patienten mit HBV-DNA $\geq 10^8$ IU/mL (Heterogenitätstest: $p=0,7425$; $I^2=0\%$) (MD [95%-KI]: 0,77 [-0,58; 2,11], $p=0,2654$; SMD [95%-KI]: 0,22 [-0,18; 0,62]) nicht besteht.

Es besteht außerdem ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Region (Interaktionstest: $p=0,1145$). Es besteht hier in der Gruppe der Patienten aus Ostasien (Heterogenitätstest: $p=0,5757$; $I^2=0\%$) (MD [95%-KI]: 2,80 [1,51; 4,09], $p<0,0001$; SMD [95%-KI]: 0,89 [0,49; 1,29]) ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zugunsten von TAF. In den weiteren Subgruppen liegt kein klinisch relevanter Unterschied vor.

3.3 Ergebnistabellen für signifikante Effektmodifikationen

3.3.1 Ergebnistabellen für oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten

Tabelle 3-3: Subgruppenergebnisse, stratifiziert nach Geschlecht, für Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung AASLD, Missing=Failure) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)

Subgruppe Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
Männlich					
GS108	118	63 (53,4)	60	29 (48,3)	1,22 [0,66; 2,28], 0,5236 1,10 [0,81; 1,51], 0,5309
GS110	267	153 (57,3)	148	72 (48,6)	1,42 [0,95; 2,12], 0,0906 1,18 [0,97; 1,43], 0,1002
Weiblich					
GS108	98	40 (40,8)	48	10 (20,8)	2,62 [1,17; 5,86], 0,0189 1,96 [1,07; 3,57], 0,0282
GS110	171	83 (48,5)	73	19 (26)	2,68 [1,47; 4,90], 0,0013 1,86 [1,23; 2,83], 0,0034
p-Wert des Interaktionstest					0,0252
KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil					

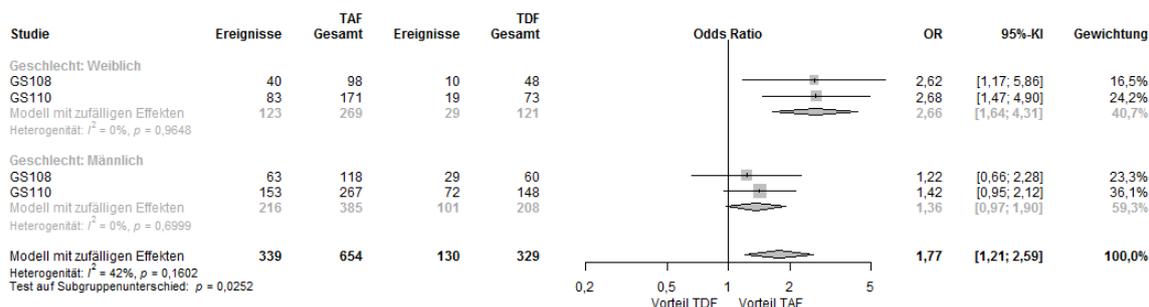


Abbildung 63: Meta-Analyse, stratifiziert nach Geschlecht, für Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung AASLD, Missing=Failure) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)

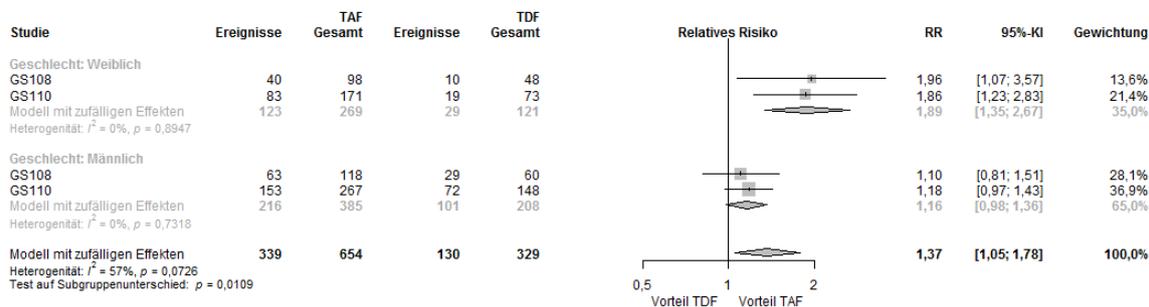


Abbildung 64: Meta-Analyse, stratifiziert nach Geschlecht, für Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung AASLD, Missing=Failure) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)

Tabelle 3-4: Subgruppenergebnisse, stratifiziert nach HBV-DNA zu Baseline, für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)

Subgruppe Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
<10⁸ IU/mL					
GS108	217	174 (80,2)	109	83 (76,1)	1,27 [0,73; 2,20], 0,4004 1,05 [0,93; 1,19], 0,4147
GS110	245	187 (76,3)	118	84 (71,2)	1,31 [0,80; 2,14], 0,2923 1,07 [0,94; 1,23], 0,3090
≥10⁸ IU/mL					
GS108	8	8 (100)	1	1 (100)	NA 1,26 [0,56; 2,85], 0,5796
GS110	199	147 (73,9)	105	83 (79)	0,75 [0,43; 1,32], 0,3180 0,93 [0,82; 1,06], 0,3016
p-Wert des Interaktionstest					0,1162
ALT=Alaninaminotransferase, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, ULN=Obergrenze des Normbereichs					

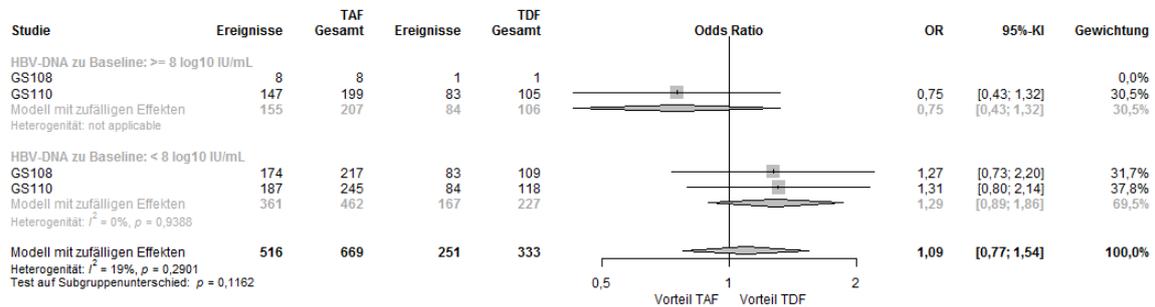


Abbildung 65: Meta-Analyse, stratifiziert nach HBV-DNA zu Baseline, für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)

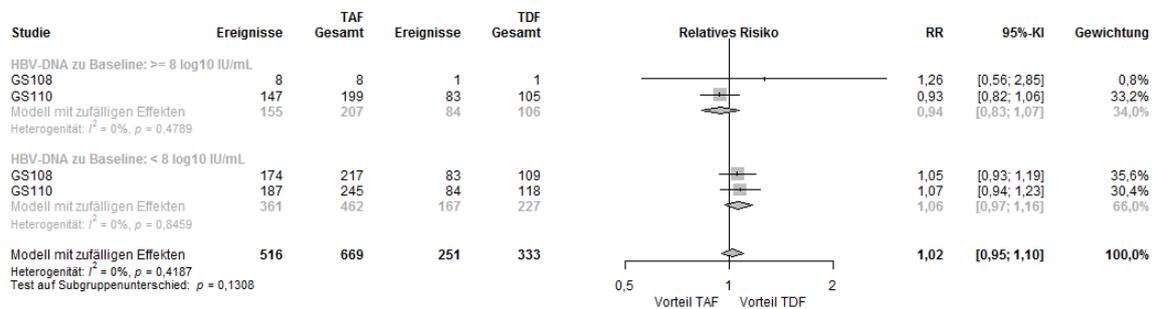


Abbildung 66: Meta-Analyse, stratifiziert nach HBV-DNA zu Baseline, für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)

Tabelle 3-5: Subgruppenergebnisse, stratifiziert nach HBV-DNA zu Baseline, für Unerwünschter Ereignisse Grad 3-4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)

Subgruppe Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
<10⁸ IU/mL					
GS108	217	14 (6,5)	109	6 (5,5)	1,18 [0,44; 3,17], 0,7370 1,17 [0,46; 2,97], 0,7375
GS110	245	20 (8,2)	118	4 (3,4)	2,53 [0,85; 7,59], 0,0967 2,41 [0,84; 6,89], 0,1012
≥10⁸ IU/mL					
GS108	8	0	1	0	NA NA
GS110	199	8 (4)	105	7 (6,7)	0,59 [0,21; 1,66], 0,3159 0,60 [0,22; 1,62], 0,3149
p-Wert des Interaktionstest					0,1105
ALT=Alaninaminotransferase, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, ULN=Obergrenze des Normbereichs					

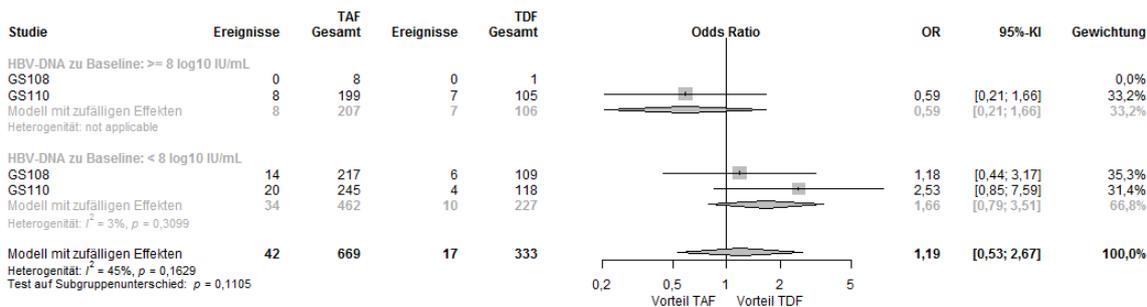


Abbildung 67: Meta-Analyse, stratifiziert nach HBV-DNA zu Baseline, für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse Grad 3-4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)

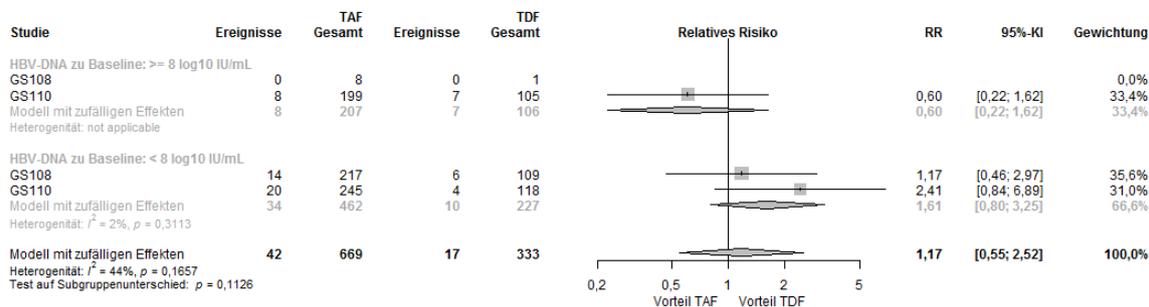


Abbildung 68: Meta-Analyse, stratifiziert nach HBV-DNA zu Baseline, für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse Grad 3-4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)

Tabelle 3-6: Subgruppenergebnisse, stratifiziert nach Alter, für Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)

Subgruppe Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
<50 Jahre					
GS108	138	8 (5,8)	52	2 (3,8)	1,54 [0,32; 7,49], 0,5939 1,51 [0,33; 6,87], 0,5959
GS110	382	16 (4,2)	179	3 (1,7)	2,56 [0,74; 8,92], 0,1385 2,50 [0,74; 8,47], 0,1412
≥ 50 Jahre					
GS108	87	4 (4,6)	58	5 (8,6)	0,51 [0,13; 1,99], 0,3328 0,53 [0,15; 1,90], 0,3328
GS110	62	5 (8,1)	44	3 (6,8)	1,20 [0,27; 5,30], 0,8110 1,18 [0,30; 4,69], 0,8113
p-Wert des Interaktionstest					0,1500
KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil					

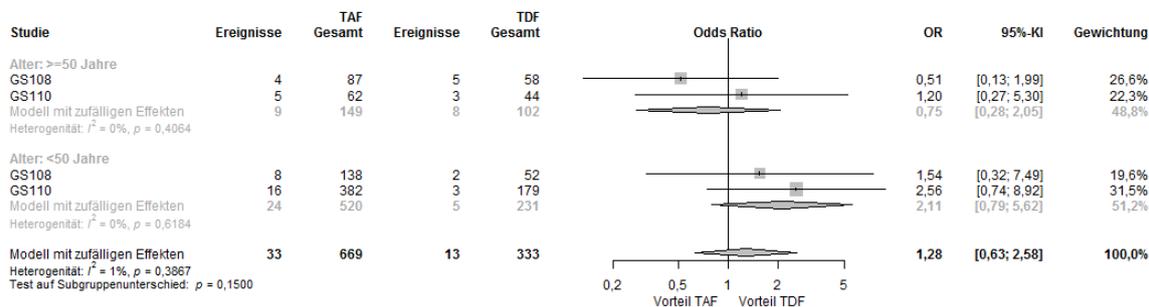


Abbildung 69: Meta-Analyse, stratifiziert nach Alter, für Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)

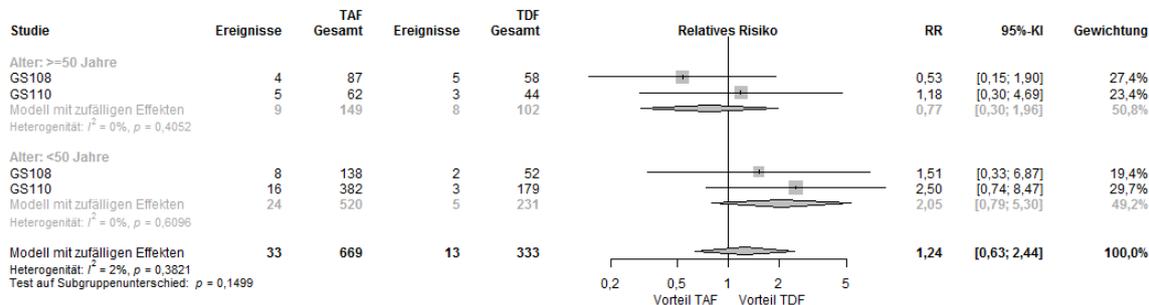


Abbildung 70: Meta-Analyse, stratifiziert nach Alter, für Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)

Tabelle 3-7: Subgruppenergebnisse, stratifiziert nach Geschlecht, für Veränderung $eGFR_{CKD-EPI Cr}$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)

Subgruppe Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt MD [95%-KI], p-Wert
	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	
Männlich					
GS108	114	-1,5 (7,61)	56	-3,1 (8,36)	1,60 [-1,00; 4,20], 0,2273
GS110	248	-1,3 (7,9)	133	-3,7 (8,8)	2,40 [0,61; 4,19], 0,0086
Weiblich					
GS108	92	-1,9 (9,64)	46	-0,7 (8,22)	-1,20 [-4,29; 1,89], 0,4460
GS110	154	-2,4 (8,04)	64	-3,1 (8,28)	0,70 [-1,69; 3,09], 0,5665
p-Wert des Interaktionstest					0,0780
ALT=Alaninaminotransferase, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, ULN=Obergrenze des Normbereichs					

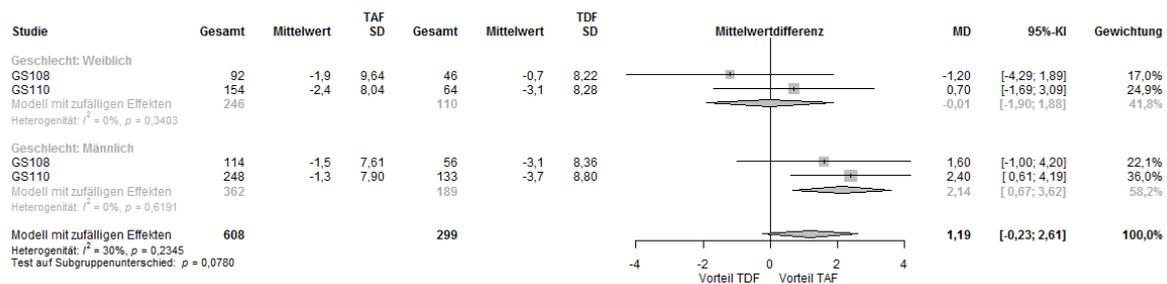


Abbildung 71: Meta-Analyse, stratifiziert nach Geschlecht, für Veränderung $eGFR_{CKD-EPI Cr}$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MD, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)

Tabelle 3-8: Subgruppenergebnisse, stratifiziert nach Alter und HBV-DNA zu Baseline, für Veränderung Knochendichte in der Hüfte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)

Subgruppe Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
Alter					
<50 Jahre					
GS108	124	0,01 (2,26)	48	-2,04 (2,78)	2,05 [1,17; 2,93], <0,0001 SMD: 0,85 [0,50; 1,19]
GS110	317	-0,22 (2,68)	152	-2,05 (2,92)	1,83 [1,28; 2,38], <0,0001 SMD: 0,66 [0,46; 0,86]
≥50 Jahre					
GS108	74	-0,68 (2,59)	48	-4,05 (3,13)	3,37 [2,31; 4,44], <0,0001 SMD: 1,19 [0,80; 1,58]
GS110	56	-1,29 (2,82)	40	-3,49 (3,25)	2,20 [0,95; 3,45], 0,0006 SMD: 0,72 [0,31; 1,14]
p-Wert des Interaktionstest					0,1379
HBV-DNA zu Baseline					
<10⁸ IU/mL					
GS108	190	-0,3 (2,43)	95	-3,05 (3,13)	2,75 [2,03; 3,47], <0,0001 SMD: 1,02 [0,76; 1,28]
GS110	209	-0,35 (2,77)	102	-2,55 (3,36)	2,20 [1,45; 2,96], <0,0001 SMD: 0,74 [0,49; 0,98]
≥10⁸ IU/mL					
GS108	8	0,97 (1,43)	1	-2,94 (NA)	3,91 [NA; NA]
GS110	164	-0,41 (2,67)	90	-2,11 (2,63)	1,70 [1,02; 2,38], <0,0001 SMD: 0,64 [0,37; 0,90]
p-Wert des Interaktionstest					0,0745
KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, ULN=Obergrenze des Normbereichs					

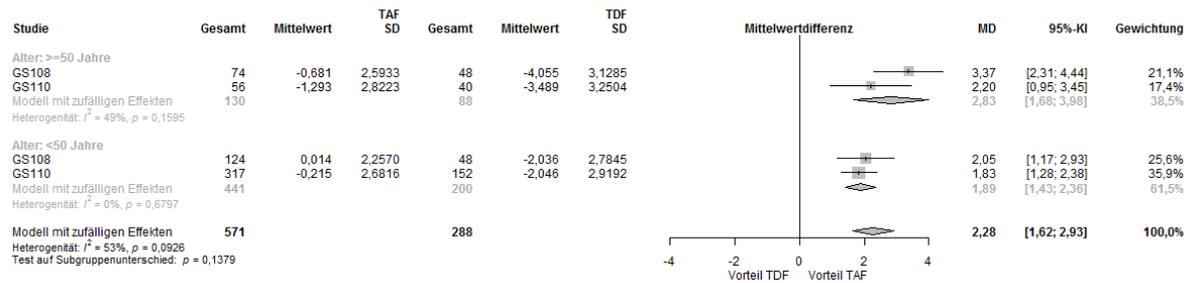


Abbildung 72: Meta-Analyse, stratifiziert nach Alter, für Veränderung Knochendichte in der Hüfte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MD, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)

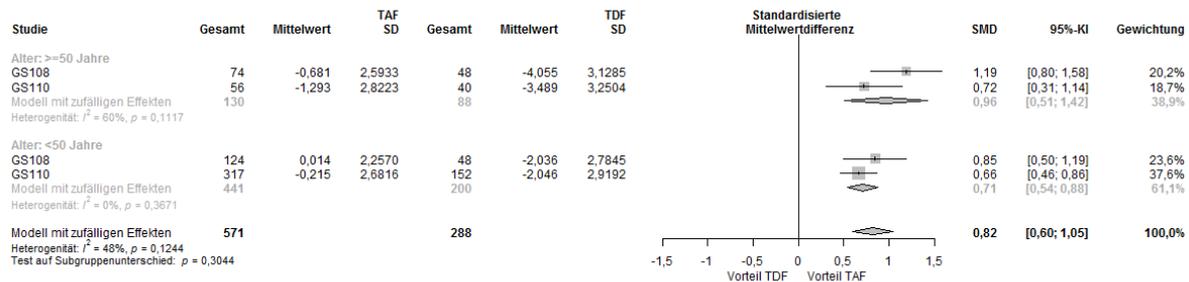


Abbildung 73: Meta-Analyse, stratifiziert nach Alter, für Veränderung Knochendichte in der Hüfte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SMD, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)

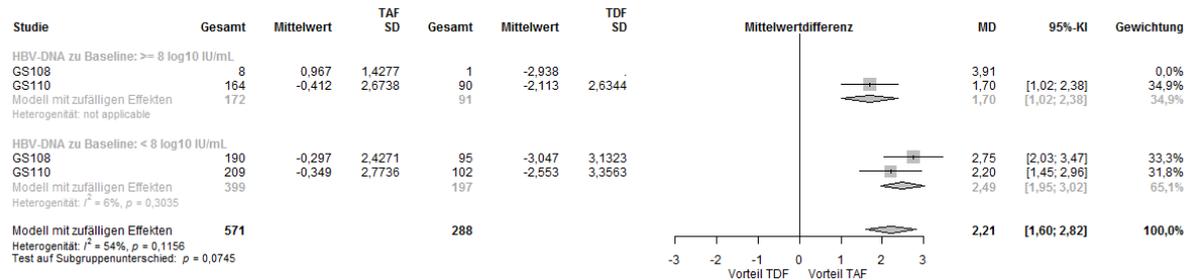


Abbildung 74: Meta-Analyse, stratifiziert nach HBV-DNA zu Baseline, für Veränderung Knochendichte in der Hüfte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MD, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)

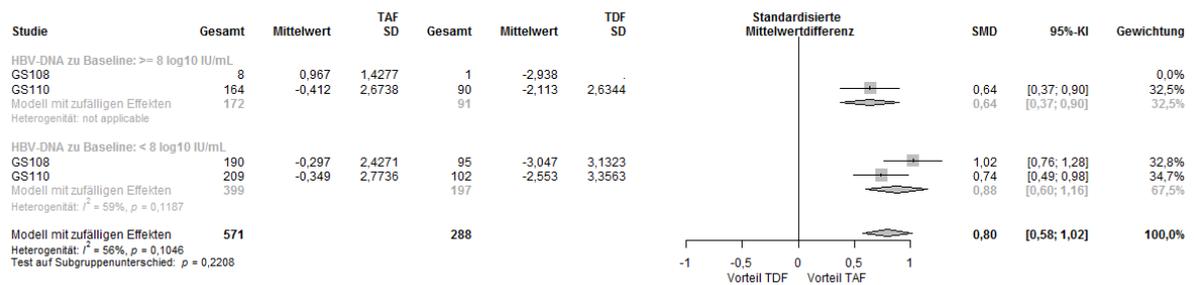


Abbildung 75: Meta-Analyse, stratifiziert nach HBV-DNA zu Baseline, für Veränderung Knochendichte in der Hüfte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SMD, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)

Tabelle 3-9: Subgruppenergebnisse, stratifiziert nach Alter und Region, für Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)

Subgruppe Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt MD [95%-KI], p-Wert
	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	
Alter					
<50 Jahre					
GS108	124	-0,44 (3,26)	49	-1,96 (3,06)	1,52 [0,49; 2,55], 0,0039 SMD: 0,47 [0,14; 0,81]
GS110	319	-0,39 (3,66)	151	-1,82 (3,76)	1,43 [0,71; 2,15], 0,0001 SMD: 0,39 [0,19; 0,58]
≥50 Jahre					
GS108	74	-1,88 (3,78)	47	-4,47 (4,17)	2,59 [1,11; 4,06], 0,0006 SMD: 0,65 [0,28; 1,03]
GS110	58	-2,52 (4,38)	40	-4,76 (4,09)	2,25 [0,55; 3,95], 0,0094 SMD: 0,52 [0,11; 0,93]
p-Wert des Interaktionstest					0,1265
Region					
Ostasien					
GS108	84	-1,82 (3,71)	48	-4,27 (3,59)	2,45 [1,16; 3,74], 0,0002 SMD: 0,66 [0,30; 1,03]
GS110	206	-1,21 (3,94)	108	-3,57 (3,62)	2,36 [1,49; 3,23], <0,0001 SMD: 0,61 [0,38; 0,85]
Europa					
GS108	45	-0,22 (2,8)	21	-1,28 (4,09)	1,06 [-0,87; 2,99], 0,2822
GS110	48	-0,78 (3,65)	21	-0,88 (4,29)	0,10 [-2,00; 2,20], 0,9258
Nordamerika					
GS108	30	-0,53 (3,74)	20	-3,24 (3,6)	2,70 [0,63; 4,78], 0,0105 SMD: 0,72 [0,14; 1,31]
GS110	55	-0,26 (3,57)	29	-1,42 (3,8)	1,16 [-0,52; 2,83], 0,1758
Andere					
GS108	39	-0,38 (3,44)	7	-1,35 (3,14)	0,97 [-1,59; 3,54], 0,4563
GS110	68	0,46 (3,73)	33	-0,61 (4,12)	1,07 [-0,60; 2,73], 0,2085
p-Wert des Interaktionstest					0,0972
KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, ULN=Obergrenze des Normbereichs					

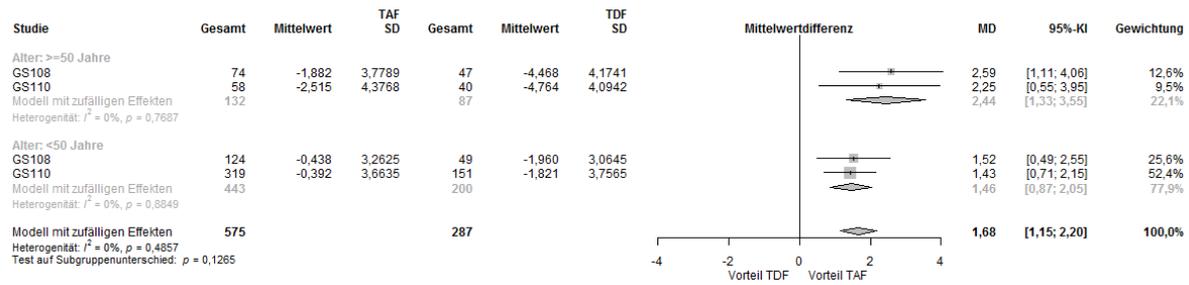


Abbildung 76: Meta-Analyse, stratifiziert nach Alter, für Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MD, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)

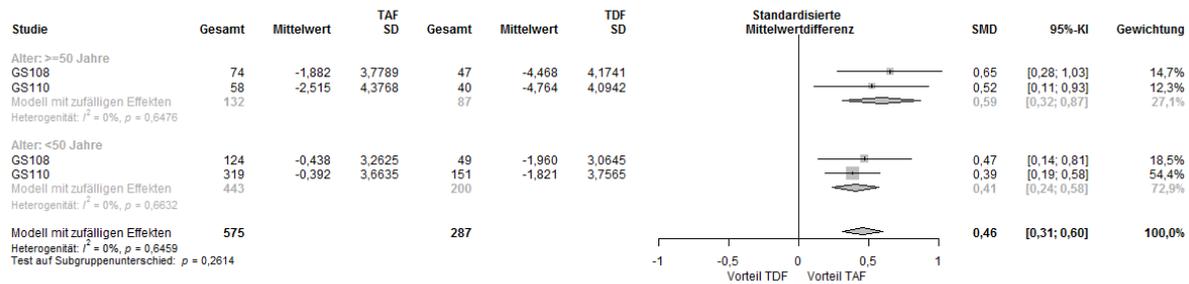


Abbildung 77: Meta-Analyse, stratifiziert nach Alter, für Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SMD, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)

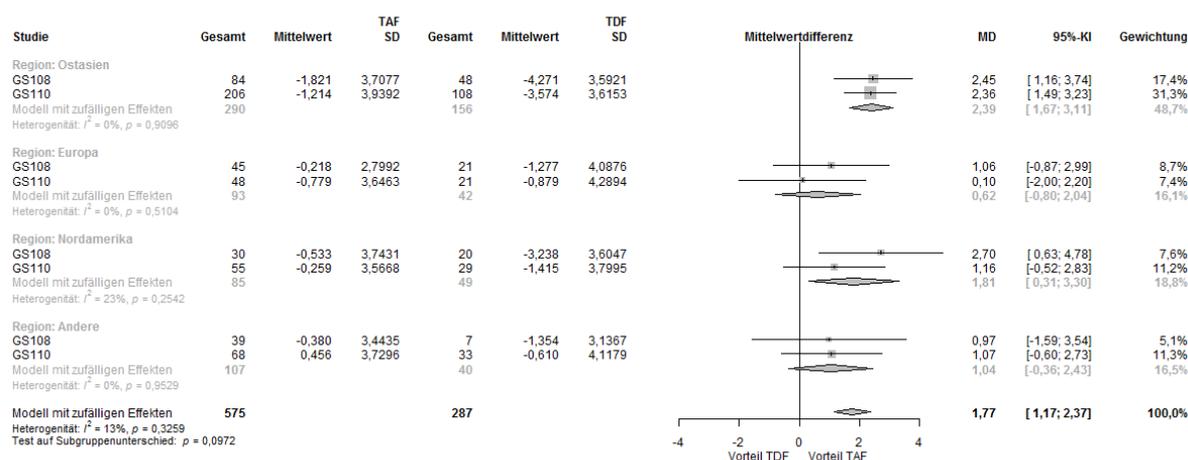


Abbildung 78: Meta-Analyse, stratifiziert nach Region, für Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MD, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)

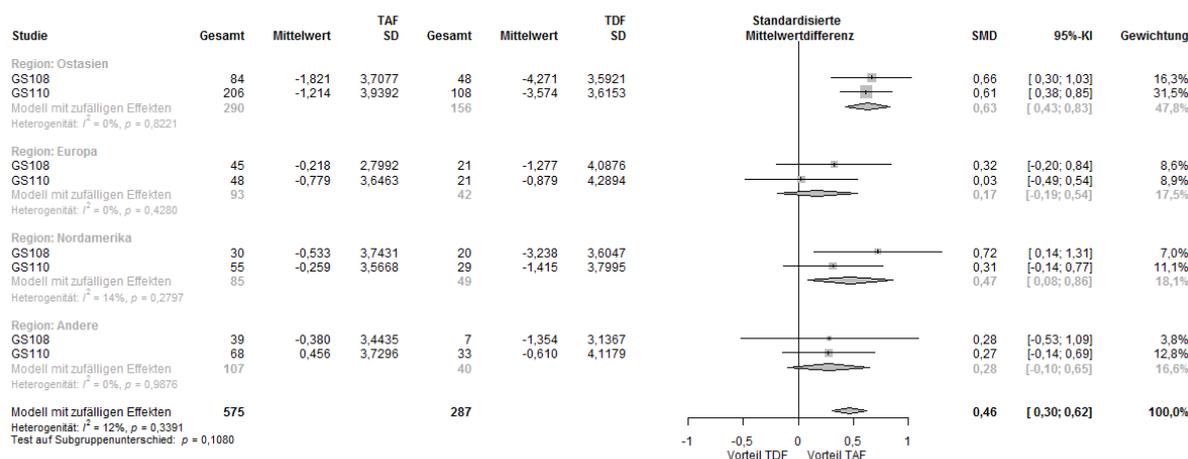


Abbildung 79: Meta-Analyse, stratifiziert nach Region, für Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SMD, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)

3.3.2 Ergebnistabellen für oral antiviral vorbehandelte Patienten

Tabelle 3-10: Subgruppenergebnisse, stratifiziert nach Region, für Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <29 IU/mL, Missing=Failure) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (oral antiviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)

Subgruppe Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
Ostasien					
GS108	26	25 (96,2)	11	11 (100)	0,74 [0,03; 19,55], 0,8565 0,99 [0,85; 1,14], 0,8480
GS110	63	43 (68,3)	30	26 (86,7)	0,33 [0,10; 1,08], 0,0658 0,79 [0,63; 0,98], 0,0327
Europa					
GS108	19	18 (94,7)	8	6 (75)	6,00 [0,46; 78,56], 0,1722 1,26 [0,84; 1,91], 0,2686
GS110	39	24 (61,5)	22	14 (63,6)	0,91 [0,31; 2,70], 0,8710 0,97 [0,65; 1,45], 0,8701
Nordamerika					
GS108	13	11 (84,6)	9	7 (77,8)	1,57 [0,18; 13,86], 0,6841 1,09 [0,72; 1,65], 0,6936
GS110	24	19 (79,2)	12	7 (58,3)	2,71 [0,60; 12,32], 0,1957 1,36 [0,81; 2,28], 0,2501
Andere					
GS108	2	0	2	2 (100)	0,04 [0,00; 2,93], 0,1418 0,20 [0,02; 2,64], 0,2215
GS110	11	6 (54,5)	5	3 (60)	0,80 [0,09; 6,85], 0,8386 0,91 [0,37; 2,23], 0,8349
p-Wert des Interaktionstest					0,1271
KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid, TDF=Tenofoviridisoproxil					

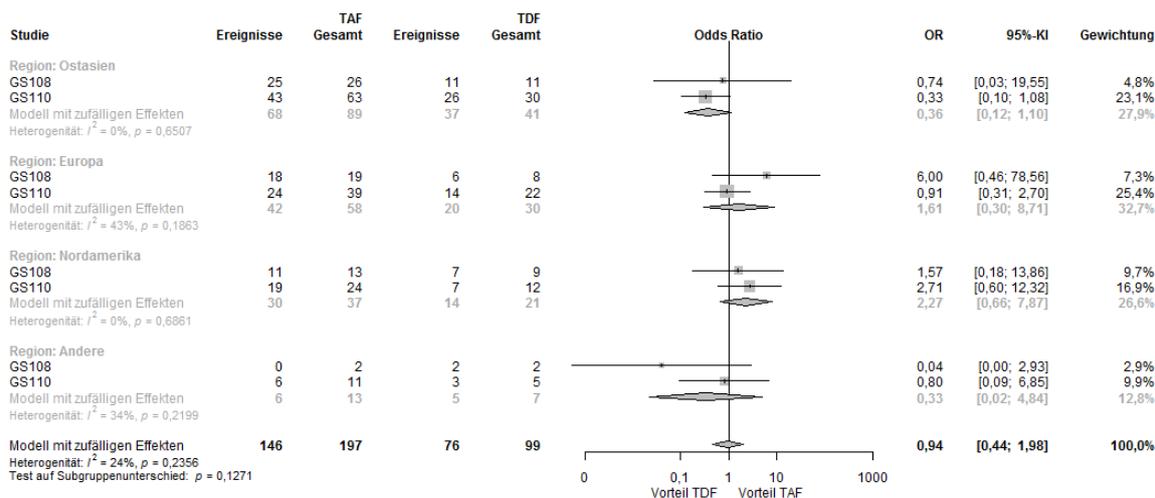


Abbildung 80: Meta-Analyse, stratifiziert nach Region, für Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <29 IU/mL, Missing=Failure) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)

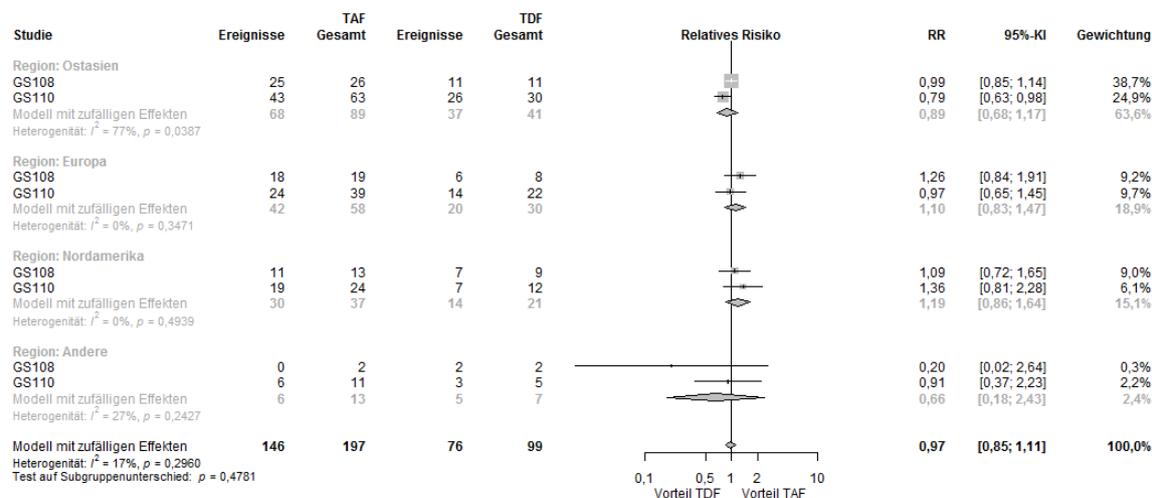


Abbildung 81: Meta-Analyse, stratifiziert nach Region, für Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <29 IU/mL, Missing=Failure) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)

Tabelle 3-11: Subgruppenergebnisse, stratifiziert nach Geschlecht, für Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung AASLD, Missing=Failure) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (oral antiviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)

Subgruppe Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
Männlich					
GS108	47	27 (57,4)	25	13 (52)	1,25 [0,47; 3,30], 0,6581 1,10 [0,70; 1,73], 0,6643
GS110	97	52 (53,6)	39	17 (43,6)	1,50 [0,71; 3,16], 0,2918 1,23 [0,82; 1,84], 0,3133
Weiblich					
GS108	13	9 (69,2)	5	3 (60)	1,50 [0,18; 12,78], 0,7106 1,15 [0,52; 2,57], 0,7266
GS110	37	11 (29,7)	30	13 (43,3)	0,55 [0,20; 1,52], 0,2503 0,69 [0,36; 1,30], 0,2504
p-Wert des Interaktionstest					0,1796
KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil					

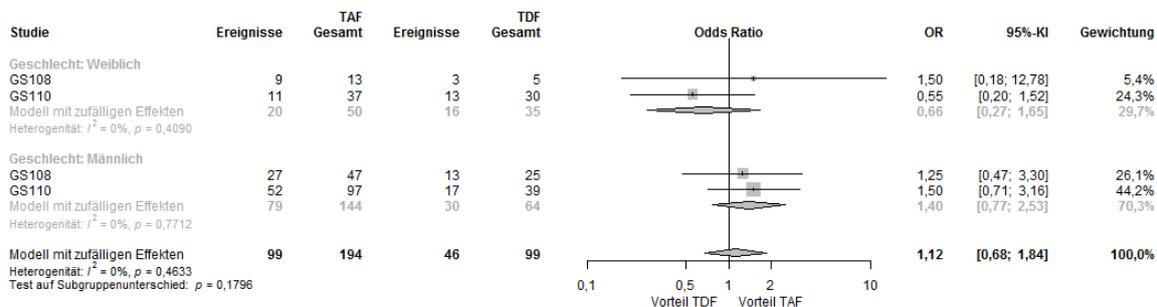


Abbildung 82: Meta-Analyse, stratifiziert nach Geschlecht, für Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung AASLD, Missing=Failure) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)

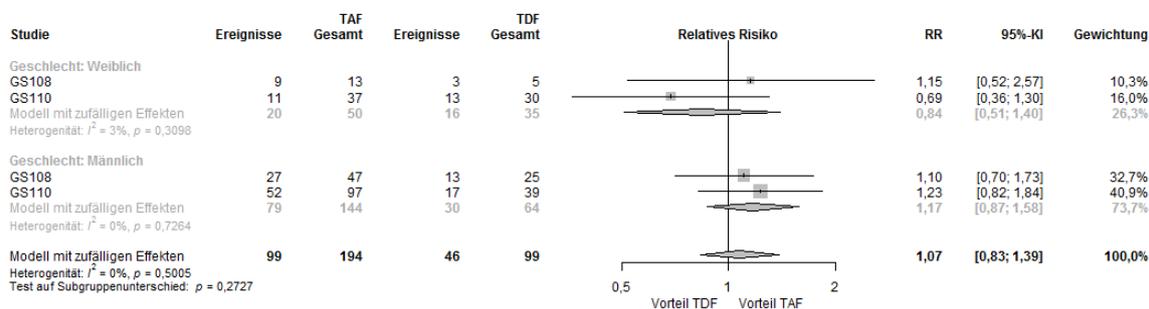


Abbildung 83: Meta-Analyse, stratifiziert nach Geschlecht, für Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung AASLD, Missing=Failure) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)

Tabelle 3-12: Subgruppenergebnisse, stratifiziert nach Alter und HBV-DNA zu Baseline, für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (oral antiviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)

Subgruppe Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
Alter <50 Jahre					
GS108	38	30 (78,9)	17	12 (70,6)	1,56 [0,42; 5,75], 0,5019 1,12 [0,79; 1,58], 0,5285
GS110	111	86 (77,5)	55	39 (70,9)	1,41 [0,68; 2,94], 0,3568 1,09 [0,90; 1,33], 0,3775
≥50 Jahre					
GS108	22	17 (77,3)	13	12 (92,3)	0,28 [0,03; 2,74], 0,2763 0,84 [0,64; 1,10], 0,2062
GS110	26	21 (80,8)	14	13 (92,9)	0,32 [0,03; 3,08], 0,3262 0,87 [0,69; 1,10], 0,2492
p-Wert des Interaktionstest					0,0752

Subgruppe Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
HBV-DNA zu Baseline <10⁸ IU/mL					
GS108	55	43 (78,2)	27	21 (77,8)	1,02 [0,34; 3,11], 0,9669 1,01 [0,79; 1,28], 0,9670
GS110	64	47 (73,4)	32	26 (81,2)	0,64 [0,22; 1,82], 0,4001 0,90 [0,72; 1,13], 0,3727
≥10⁸ IU/mL					
GS108	5	4 (80)	3	3 (100)	0,43 [0,01; 14,08], 0,6344 0,86 [0,47; 1,55], 0,6099
GS110	73	60 (82,2)	37	26 (70,3)	1,95 [0,77; 4,93], 0,1564 1,17 [0,92; 1,48], 0,1916
p-Wert des Interaktionstest					0,1839
ALT=Alaninaminotransferase, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, ULN=Obergrenze des Normbereichs					

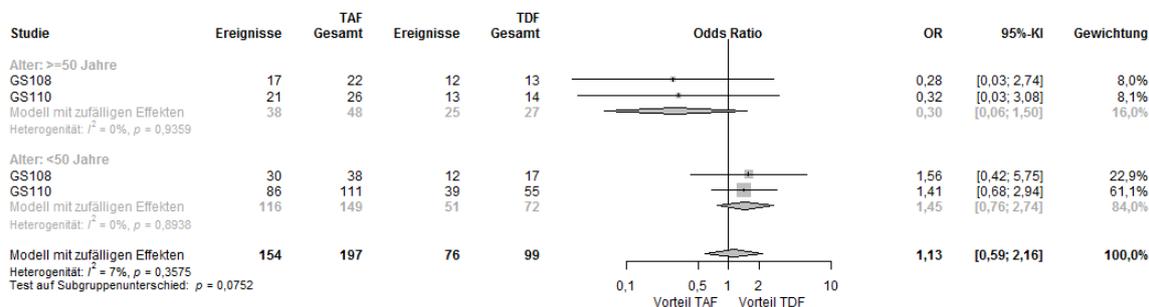


Abbildung 84: Meta-Analyse, stratifiziert nach Alter, für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)

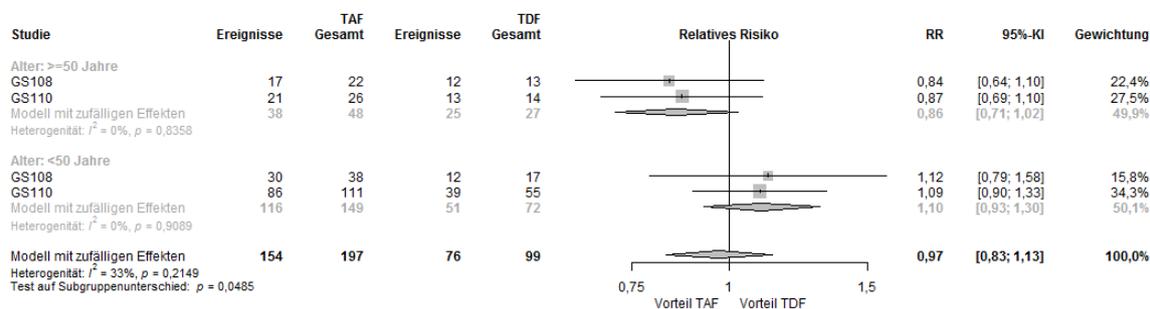


Abbildung 85: Meta-Analyse, stratifiziert nach Alter, für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)

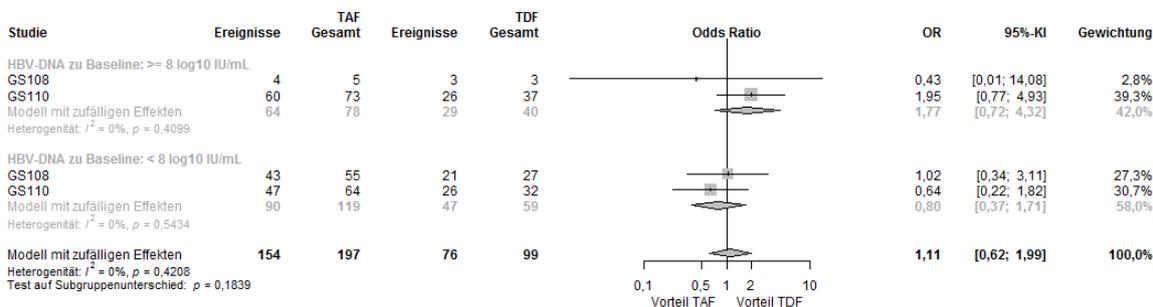


Abbildung 86: Meta-Analyse, stratifiziert nach HBV-DNA zu Baseline, für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)

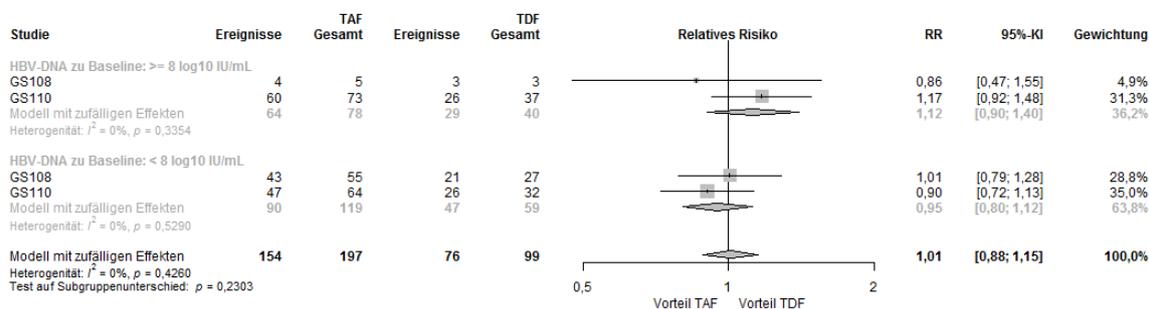


Abbildung 87: Meta-Analyse, stratifiziert nach HBV-DNA zu Baseline, für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)

Tabelle 3-13: Subgruppenergebnisse, stratifiziert nach Alter und Geschlecht, für Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (oral antiviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)

Subgruppe Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
Alter					
<50 Jahre					
GS108	38	2 (5,3)	17	0	2,40 [0,11; 52,65], 0,5791 2,31 [0,12; 45,64], 0,5829
GS110	111	9 (8,1)	55	1 (1,8)	4,76 [0,59; 38,61], 0,1436 4,46 [0,58; 34,31], 0,1510
≥ 50 Jahre					
GS108	22	2 (9,1)	13	2 (15,4)	0,55 [0,07; 4,46], 0,5757 0,59 [0,09; 3,71], 0,5744
GS110	26	3 (11,5)	14	2 (14,3)	0,78 [0,11; 5,34], 0,8025 0,81 [0,15; 4,28], 0,8017
p-Wert des Interaktionstest					0,1249

Subgruppe Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
Geschlecht Männlich					
GS108	47	4 (8,5)	25	1 (4)	2,23 [0,24; 21,13], 0,4837 2,13 [0,25; 18,03], 0,4886
GS110	100	10 (10)	39	1 (2,6)	4,22 [0,52; 34,15], 0,1768 3,90 [0,52; 29,46], 0,1871
Weiblich					
GS108	13	0	5	1 (20)	0,11 [0,00; 3,24], 0,2018 0,14 [0,01; 3,03], 0,2118
GS110	37	2 (5,4)	30	2 (6,7)	0,80 [0,11; 6,04], 0,8288 0,81 [0,12; 5,42], 0,8287
p-Wert des Interaktionstest					0,1094
ALT=Alaninaminotransferase, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, ULN=Obergrenze des Normbereichs					

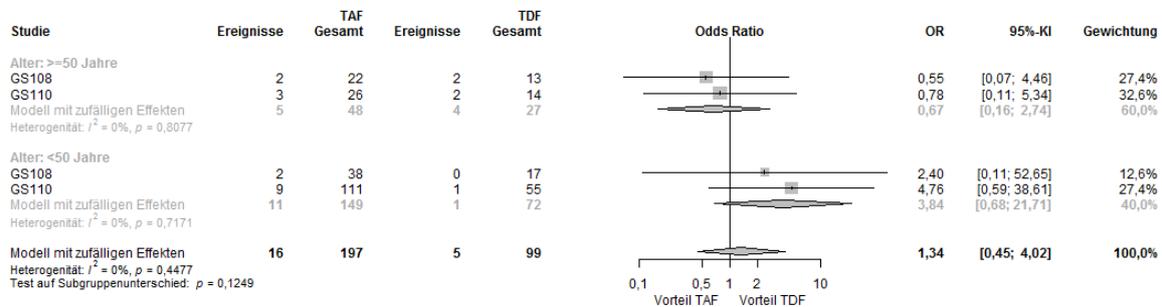


Abbildung 88: Meta-Analyse, stratifiziert nach Alter, für Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)

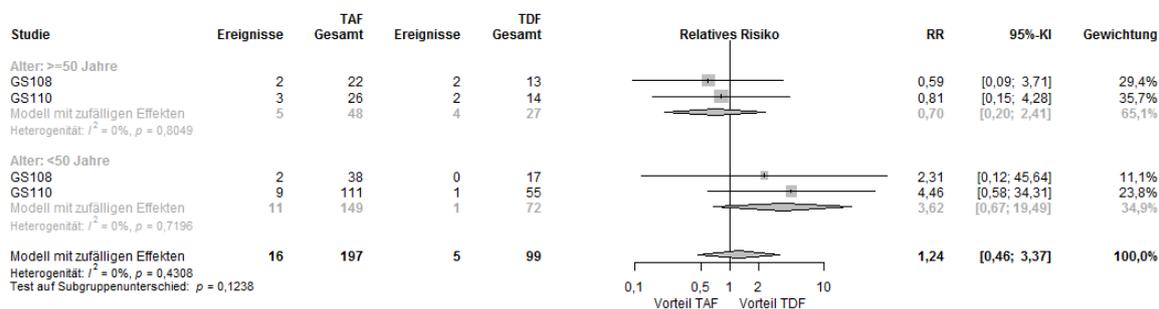


Abbildung 89: Meta-Analyse, stratifiziert nach Alter, für Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)

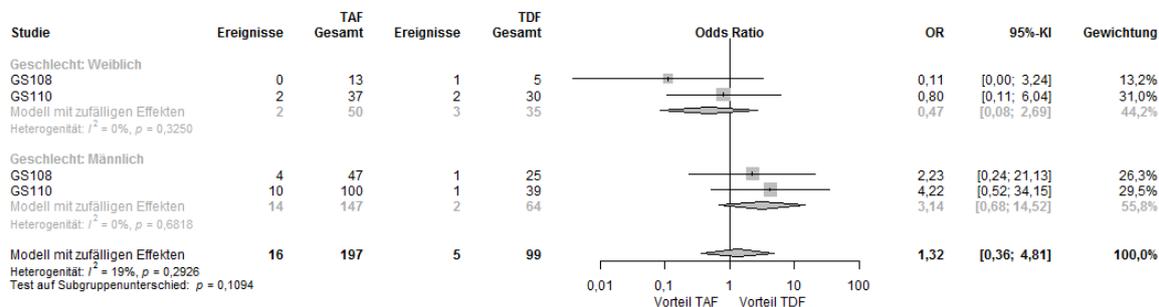


Abbildung 90: Meta-Analyse, stratifiziert nach Geschlecht, für Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)

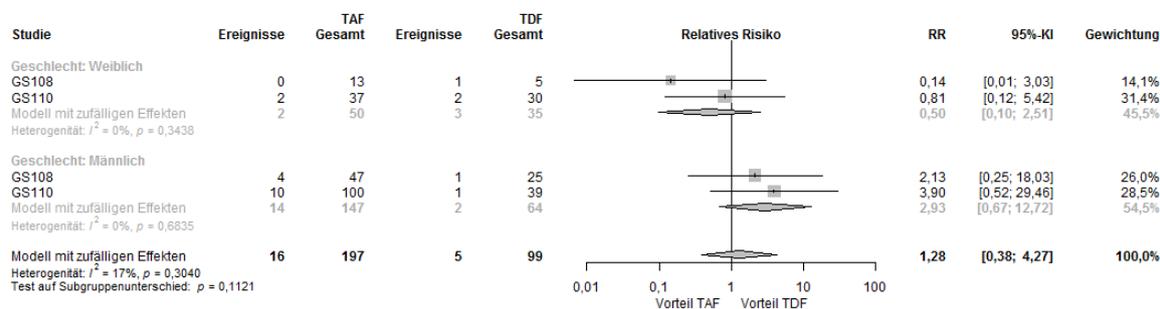


Abbildung 91: Meta-Analyse, stratifiziert nach Geschlecht, für Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)

Tabelle 3-14: Subgruppenergebnisse, stratifiziert nach Alter, für Erkrankung der Nieren und Harnwege (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (oral antiviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)

Subgruppe Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
<50 Jahre					
GS108	38	3 (7,9)	17	0	3,45 [0,17; 70,57], 0,4212 3,23 [0,18; 59,31], 0,4296
GS110	111	8 (7,2)	55	2 (3,6)	2,06 [0,42; 10,04], 0,3719 1,98 [0,44; 9,02], 0,3763
≥50 Jahre					
GS108	22	3 (13,6)	13	5 (38,5)	0,25 [0,05; 1,32], 0,1027 0,35 [0,10; 1,25], 0,1058
GS110	26	1 (3,8)	14	2 (14,3)	0,24 [0,02; 2,92], 0,2627 0,27 [0,03; 2,71], 0,2657
p-Wert des Interaktionstest					0,0266
KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil					

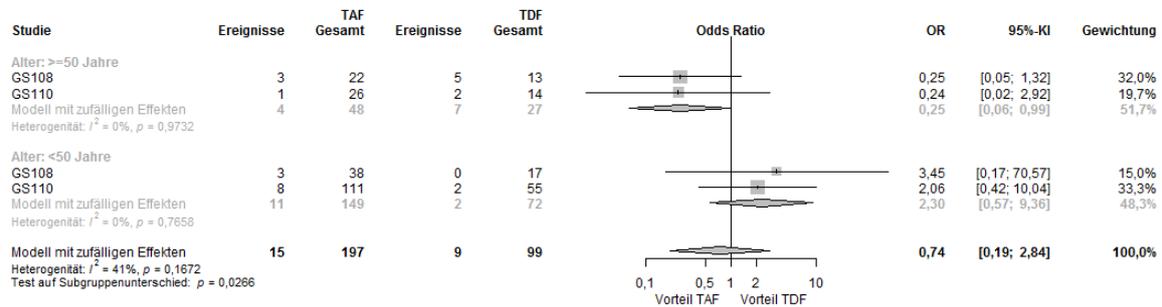


Abbildung 92: Meta-Analyse, stratifiziert nach Alter, für Erkrankung der Nieren und Harnwege (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)

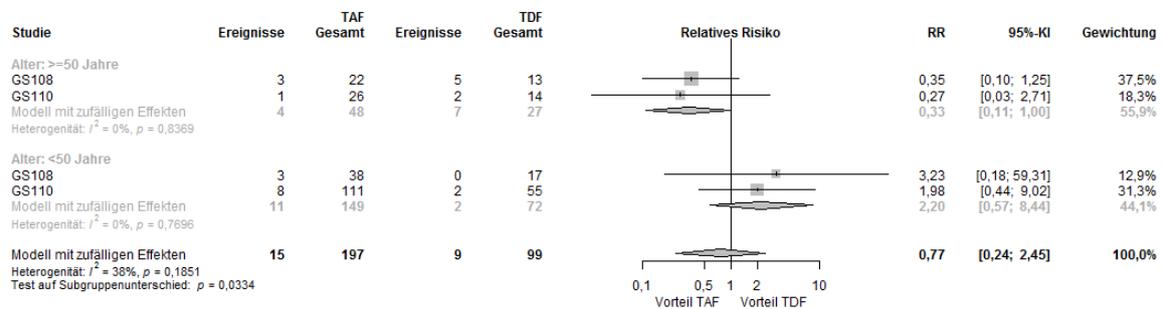


Abbildung 93: Meta-Analyse, stratifiziert nach Alter, für Erkrankung der Nieren und Harnwege (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)

Tabelle 3-15: Subgruppenergebnisse, stratifiziert nach Geschlecht und Region, für Veränderung Knochendichte in der Hüfte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (oral antiviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)

Subgruppe Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
Geschlecht					
Männlich					
GS108	39	-0,41 (2,6)	22	-2,35 (2,17)	1,94 [0,72; 3,16], 0,0018 SMD: 0,78 [0,24; 1,32]
GS110	86	-0,08 (2,06)	35	-1,79 (2,26)	1,71 [0,85; 2,58], 0,0001 SMD: 0,80 [0,40; 1,21]
Weiblich					
GS108	12	-1,09 (1,81)	2	-5,38 (1,02)	4,29 [2,54; 6,03], <0,0001 SMD: 2,28 [0,48; 4,08]
GS110	32	-0,49 (2,8)	22	-2,68 (3,09)	2,19 [0,57; 3,80], 0,0079 SMD: 0,74 [0,18; 1,30]
p-Wert des Interaktionstest					0,1993
Region					
Ostasien					
GS108	26	-1,08 (2,36)	11	-3,76 (1,49)	2,68 [1,41; 3,94], <0,0001 SMD: 1,22 [0,46; 1,98]
GS110	58	-0,02 (2,14)	27	-2,95 (2,5)	2,93 [1,84; 4,02], <0,0001 SMD: 1,28 [0,79; 1,78]
Europa					
GS108	15	0,03 (2,44)	6	-2,09 (1,82)	2,12 [0,21; 4,03], 0,0297 SMD: 0,89 [-0,10; 1,88]
GS110	29	0,44 (2,48)	16	-1,91 (2,72)	2,35 [0,74; 3,96], 0,0042 SMD: 0,90 [0,26; 1,54]
Nordamerika					
GS108	9	-0,2 (2,72)	6	-1,62 (2,84)	1,42 [-1,47; 4,30], 0,3357
GS110	22	-1,54 (1,98)	12	-0,66 (2,43)	-0,88 [-2,49; 0,72], 0,2816
Andere					
GS108	1	0,59 (NA)	1	1,28 (NA)	-0,69 [NA; NA]
GS110	9	0 (2,18)	2	-1,69 (0,48)	1,69 [0,12; 3,26], 0,0344 SMD: 0,75 [-0,83; 2,33]
p-Wert des Interaktionstest					0,0824
KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, ULN=Obergrenze des Normbereichs					

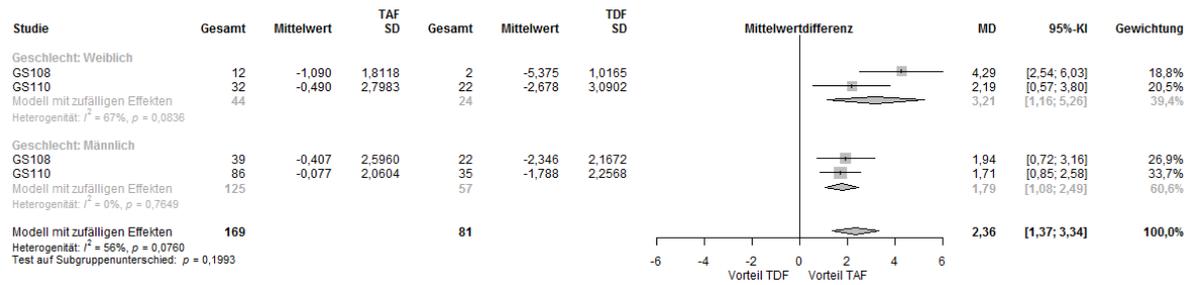


Abbildung 94: Meta-Analyse, stratifiziert nach Geschlecht, für Veränderung Knochendichte in der Hüfte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MD, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)

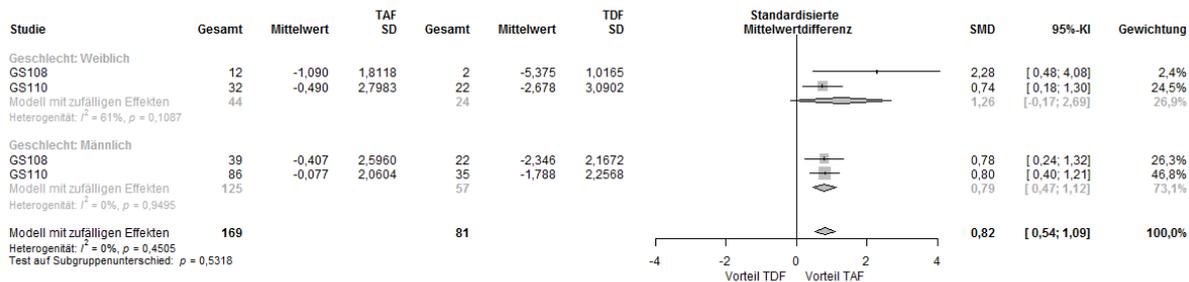


Abbildung 95: Meta-Analyse, stratifiziert nach Geschlecht, für Veränderung Knochendichte in der Hüfte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SMD, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)

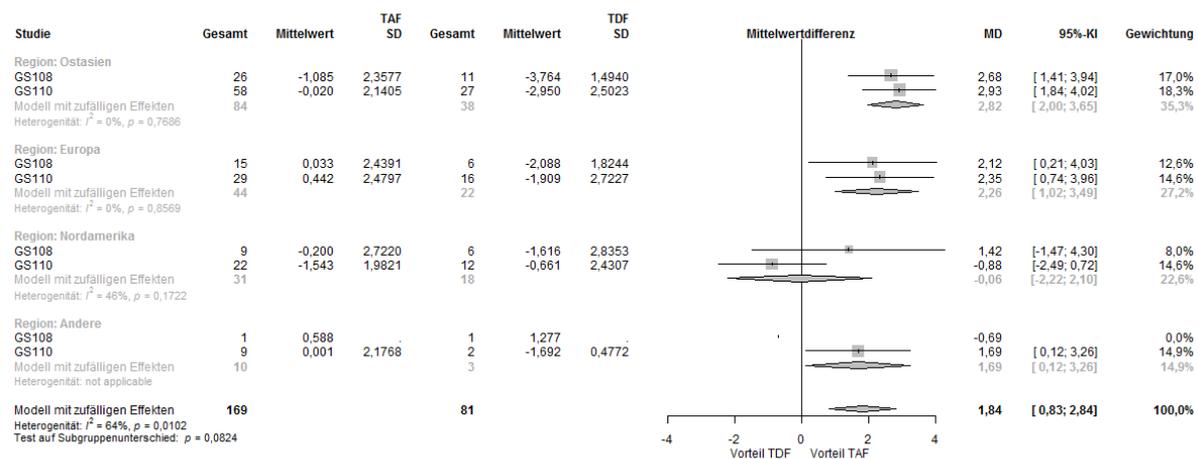


Abbildung 96: Meta-Analyse, stratifiziert nach Region, für Veränderung Knochendichte in der Hüfte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MD, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)

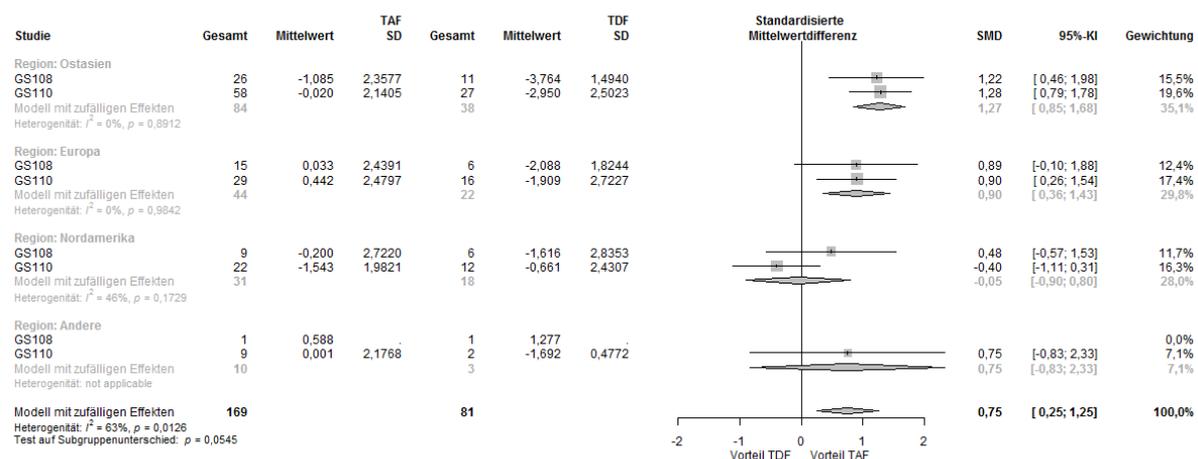


Abbildung 97: Meta-Analyse, stratifiziert nach Region, für Veränderung Knochendichte in der Hüfte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SMD, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)

Tabelle 3-16: Subgruppenergebnisse, stratifiziert nach HBV-DNA zu Baseline Region, für Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (oral antiviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)

Subgruppe Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	N	Veränderung ab Baseline MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
HBV-DNA zu Baseline <10⁸ IU/mL					
GS108	48	-0,21 (3,09)	21	-2,39 (4,09)	2,17 [0,22; 4,13], 0,0293 SMD: 0,63 [0,11; 1,15]
GS110	51	-0,22 (3,26)	27	-2,6 (3,65)	2,38 [0,74; 4,02], 0,0045 SMD: 0,69 [0,21; 1,17]
≥10⁸ IU/mL					
GS108	5	-2,46 (2,76)	3	-3,81 (2,48)	1,35 [-2,36; 5,05], 0,4770
GS110	67	-0,89 (3,28)	33	-1,56 (3,56)	0,68 [-0,77; 2,13], 0,3586
p-Wert des Interaktionstest					0,1040
Region Ostasien					
GS108	26	-1,09 (2,56)	11	-4,45 (3,58)	3,36 [1,02; 5,69], 0,0048 SMD: 1,14 [0,38; 1,89]
GS110	58	-0,38 (2,93)	28	-2,94 (3,63)	2,56 [1,01; 4,10], 0,0012 SMD: 0,80 [0,33; 1,27]
Europa					
GS108	16	0,71 (3,73)	6	0,04 (2,83)	0,67 [-2,24; 3,57], 0,6523
GS110	29	-0,8 (3,88)	16	-1,15 (3,41)	0,35 [-1,84; 2,54], 0,7526
Nordamerika					
GS108	10	-0,62 (3,24)	6	-2,42 (4,16)	1,80 [-2,09; 5,69], 0,3646
GS110	22	-1,69 (3,48)	12	-1,88 (3,22)	0,18 [-2,15; 2,52], 0,8771
Andere					
GS108	1	0,72 (NA)	1	1,64 (NA)	-0,91 [NA; NA]
GS110	9	1,32 (1,87)	4	0,34 (4,64)	0,98 [-3,73; 5,69], 0,6835
p-Wert des Interaktionstest					0,1145
KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, ULN=Obergrenze des Normbereichs					

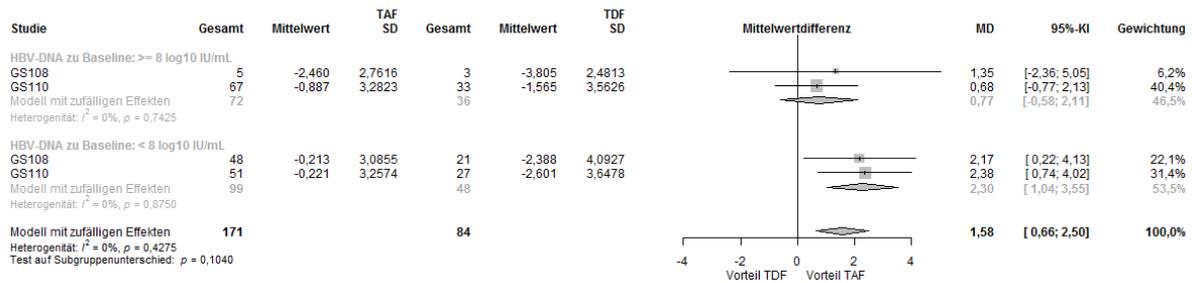


Abbildung 98: Meta-Analyse, stratifiziert nach HBV-DNA zu Baseline, für Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MD, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)

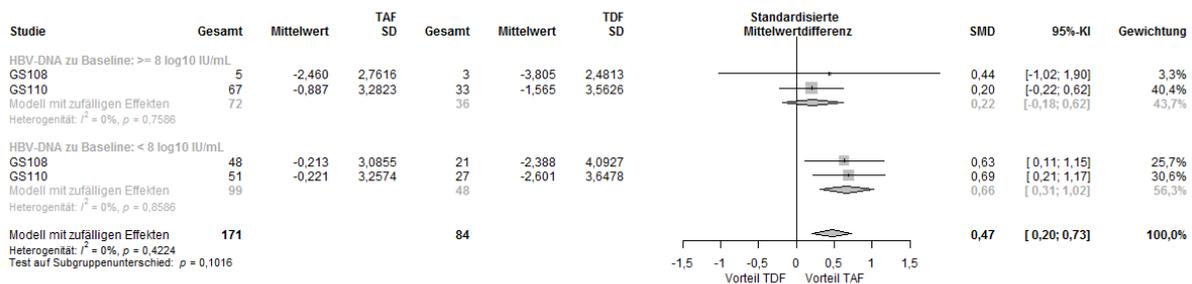


Abbildung 99: Meta-Analyse, stratifiziert nach HBV-DNA zu Baseline, für Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SMD, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)

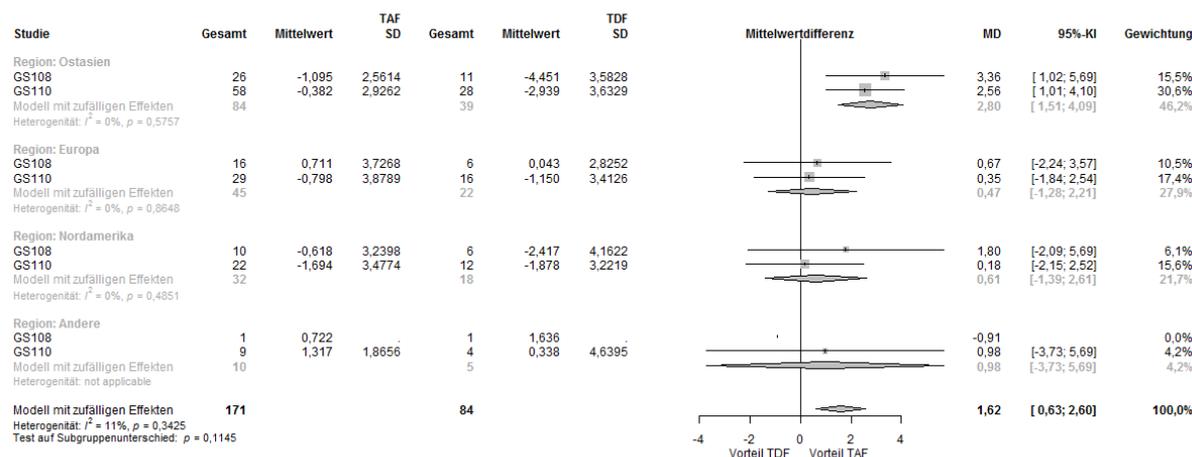


Abbildung 100: Meta-Analyse, stratifiziert nach Region, für Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MD, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)

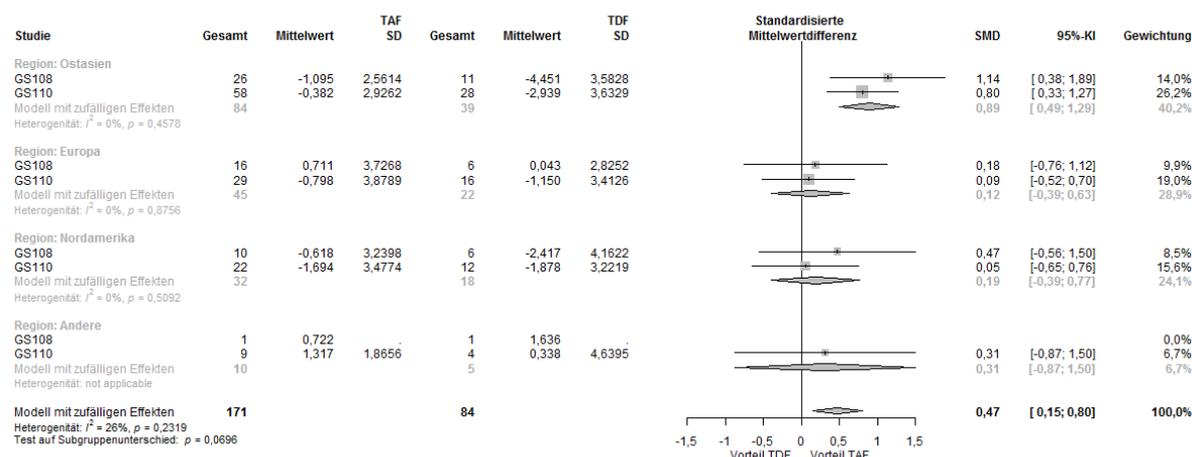


Abbildung 101: Meta-Analyse, stratifiziert nach Region, für Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SMD, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 96)

4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Im schon eingereichten Dossier zu TAF (am 01. April 2017) wurden für oral antiviral vorbehandelte und nicht-vorbehandelte erwachsene Patienten Datenschnitte zweier direkt vergleichender Studien zu Woche 72 (GS110) und zu Woche 96 (GS108) vorgelegt. Zu Woche 96 liegen nun Ergebnisse aus beiden Studien vor, die für die finale Nutzenableitung ergänzend zu berücksichtigen sind. Hierfür werden sowohl die Ergebnisse der Studie GS110 zu Woche 96 als auch die Meta-Analyse beider Studien GS108 und GS110 zu Woche 96 nachgereicht.

4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

In den vorliegenden ergänzenden Unterlagen werden Ergebnisse zu Woche 96 für die Studie GS110 bei oral antiviral vorbehandelten und nicht-vorbehandelten Patienten beschrieben. Diese Ergebnisse sollen die bereits eingereichten Ergebnisse zu Woche 72 ersetzen.

Zudem werden Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien GS108 und GS110 für den Auswertungszeitpunkt Woche 96 präsentiert. Da es sich bei der chronischen Hepatitis B um eine chronische Erkrankung handelt, die eine dauerhafte Behandlung erfordert, wird der Auswertungszeitpunkt nach 96 Wochen als der bewertungsrelevante Zeitpunkt angesehen und ersetzt somit die im Dossier präsentierten Ergebnisse.

Im Folgenden werden die Ergebnisse auf Endpunktebene und die als fazitrelevant eingestuften Hinweise bzw. Belege auf Effektmodifikation für Woche 96 für oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten (Tabelle 4-1) sowie oral antiviral vorbehandelte Patienten (

Tabelle 4-2) dargestellt. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt basierend auf den Ergebnissen der Meta-Analyse. Falls aufgrund einer heterogenen Datenlage die Berechnung eines gepoolten Schätzers nicht sinnvoll ist, werden die Ergebnisse der Einzelstudien herangezogen.

Tabelle 4-1: Ausmaß des Zusatznutzen von TAF gegenüber TDF auf Endpunktebene für oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten

Endpunktkategorie Endpunkt	TAF vs. TDF Ergebnisse zu Woche 96 Effektschätzer [95%-KI], p-Wert ggf.: für den Zusatznutzen relevante Subgruppenergebnisse	Population, für die ein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen abgeleitet wird/ Ausmaß des Zusatznutzens oder des geringeren Nutzens/ Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens oder des geringeren Nutzens
Mortalität		
Mortalität	Es verstarb kein Patient.	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar
Morbidität		
Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <29 IU/mL)	OR _{pooled} : 0,93 [0,67; 1,31], p=0,6908 RR _{pooled} : 0,99 [0,93; 1,04], p=0,6012	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar

Endpunktkategorie Endpunkt	TAF vs. TDF Ergebnisse zu Woche 96 Effektschätzer [95%-KI], p-Wert ggf.: für den Zusatznutzen relevante Subgruppenergebnisse	Population, für die ein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen abgeleitet wird/ Ausmaß des Zusatznutzens oder des geringeren Nutzens/ Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens oder des geringeren Nutzens	
Biochemisches Ansprechen (ALT- Normalisierung)	AASLD OR _{pooled} : 1,65 [1,26; 2,16], p=0,0003 RR _{pooled} : 1,31 [1,13; 1,53], p=0,0005 <i>Interaktionstest</i> : p=0,0252 (Geschlecht) <u>Männlich</u> : OR _{pooled} : 1,36 [0,97; 1,90], p=0,0772 RR _{pooled} : 1,16 [0,98; 1,36], p=0,0845 <u>Weiblich</u> : OR _{pooled} : 2,66 [1,64; 4,31], p<0,0001 RR _{pooled} : 1,89 [1,35; 2,67], p=0,0003 Zentrallabor OR _{pooled} : 1,56 [1,14; 2,14], p=0,0055 RR _{pooled} : 1,12 [1,02; 1,22], p=0,0163	<u>Endpunktkategorie</u> : Schwere/Schwerwiegende Symptome (bzw. Folgekomplikationen)/Neben- wirkungen <u>Weibliche Patienten</u> : Ausmaß: Beträchtlicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Beleg <u>Männliche Patienten</u> : Ausmaß: Geringer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis	
Serologisches Ansprechen (HBeAg-Verlust und Serokonversion)	HBeAg-Verlust <i>Studie GS110 (Woche 96)</i> OR: 1,31 [0,87; 1,98], p=0,1927 RR: 1,24 [0,89; 1,73], p=0,1974 HBeAg-Serokonversion <i>Studie GS110 (Woche 96)</i> OR: 1,69 [1,06; 2,70], p=0,0279 RR: 1,56 [1,04; 2,33], p=0,0307	<u>Endpunktkategorie</u> : Schwere/Schwerwiegende Symptome (bzw. Folgekomplikationen)/Neben- wirkungen <u>Gesamtpopulation</u> : Ausmaß: Geringer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	
Unerwünschte Ereignisse			
Gesamtrate unerwünschte Ereignisse	OR _{pooled} : 1,10 [0,81; 1,50], p=0,5383 RR _{pooled} : 1,02 [0,95; 1,10], p=0,5242	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	OR _{pooled} : 1,24 [0,70; 2,20], p=0,4515 RR _{pooled} : 1,22 [0,72; 2,07], p=0,4676	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar	
Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4	OR _{pooled} : 1,24 [0,70; 2,22], p=0,4599 RR _{pooled} : 1,23 [0,71; 2,13], p=0,4612	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar	
Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	POR _{pooled} : 1,12 [0,35; 3,57], p=0,8513 RR _{pooled} : 1,08 [0,33; 3,55], p=0,9010	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar	
Nierenerkrankungen	Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	OR _{pooled} : 1,24 [0,58; 2,64], p=0,5853 RR _{pooled} : 1,22 [0,59; 2,52], p=0,5960	<u>Endpunktkategorie</u> : Schwere/Schwerwiegende Symptome (bzw. Folgekomplikationen)/Neben- wirkungen
	Nierenversagen und -funktions- störungen (HLT)	Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT) traten nicht auf.	<u>Gesamtpopulation</u> :

	Endpunktkategorie Endpunkt	TAF vs. TDF Ergebnisse zu Woche 96 Effektschätzer [95%-KI], p-Wert ggf.: für den Zusatznutzen relevante Subgruppenergebnisse	Population, für die ein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen abgeleitet wird/ Ausmaß des Zusatznutzens oder des geringeren Nutzens/ Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens oder des geringeren Nutzens
	Nierenfunktions- störungen	<p>Veränderung eGFR_{CG} MD_{pooled}: 3,94 [2,15; 5,73], p<0,0001</p> <p>Veränderung eGFR_{CKD-EPI Cr} MD_{pooled}: 1,22 [-0,21; 2,65], p=0,0957 <i>Interaktionstest</i>: p=0,0780 (Geschlecht)</p> <p><u>Männlich:</u> MD_{pooled}: 2,14 [0,67; 3,62], p=0,0044</p> <p><u>Weiblich:</u> MD_{pooled}: -0,01 [-1,90; 1,88], p=0,9888</p>	Ausmaß: Geringer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Beleg
Veränderungen der Knochendichte/Frakturen	Knochenfrakturen (HLGT&SMQ)	OR _{pooled} : 0,59 [0,18; 1,96], p=0,3865 RR _{pooled} : 0,59 [0,18; 1,93], p=0,3850	<p><u>Endpunktkategorie:</u> Schwere/Schwerwiegende Symptome (bzw. Folgekomplikationen)/Neben- wirkungen</p> <p><u>Gesamtpopulation</u> Ausmaß: Beträchtlicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Beleg</p>
	Osteoporose (PT)	<p><i>POR Heterogenitätstest: p=0,0656; I²=70%</i></p> <p>Studie GS108: OR: 1,23 [0,23; 6,43], p=0,8085 RR: 1,22 [0,24; 6,20], p=0,8086</p> <p>Studie GS110 POR: 0,12 [0,02; 0,79], p=0,0268 RR: 0,13 [0,01; 1,12], p=0,0628</p>	
	Osteopenie (PT)	POR _{pooled} : 0,46 [0,11; 2,03], p=0,3063 RR _{pooled} : 0,50 [0,12; 2,09], p=0,3429	
	Veränderungen der Knochendichte	<p><i>Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Hüfte</i> <i>MD Heterogenitätstest: p=0,0624, I²=71%</i></p> <p>Studie GS108: MD: 2,80 [2,09; 3,51], p<0,0001 SMD: 1,05 [0,79; 1,31]</p> <p>Studie GS110: MD: 1,97 [1,46; 2,48], p<0,0001 SMD: 0,69 [0,51; 0,87]</p> <p><i>Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule</i> MD_{pooled}: 1,90 [1,35; 2,45], p<0,0001 SMD_{pooled}: 0,50 [0,34; 0,66] <i>Interaktionstest</i>: p=0,1080 (Region);</p> <p><u>Ostasien:</u> MD_{pooled}: 2,39 [1,67; 3,11], p<0,0001</p>	

Endpunktkategorie Endpunkt	TAF vs. TDF Ergebnisse zu Woche 96 Effektschätzer [95%-KI], p-Wert ggf.: für den Zusatznutzen relevante Subgruppenergebnisse	Population, für die ein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen abgeleitet wird/ Ausmaß des Zusatznutzens oder des geringeren Nutzens/ Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens oder des geringeren Nutzens
	<p>SMD_{pooled}: 0,63 [0,43; 0,83]</p> <p><u>Europa:</u></p> <p>MD_{pooled}: 0,62 [-0,80; 2,04], p=0,3923</p> <p>SMD_{pooled}: 0,17 [-0,19; 0,54]</p> <p><u>Nordamerika:</u></p> <p>MD_{pooled}: 1,81 [0,31; 3,30], p=0,0182</p> <p>SMD_{pooled}: 0,47 [0,08; 0,86]</p> <p><u>Andere:</u></p> <p>MD_{pooled}: 1,04 [-0,36; 2,43], p=0,1441</p> <p>SMD_{pooled}: 0,28 [-0,10; 0,65]</p>	
<p>ALT=Alaninaminotransferase, DNA=Desoxyribonukleinsäure, eGFR_{CG}=Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach Cockcroft-Gault, eGFR_{CKD-EPI} C_i=Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach CKD-EPI; HBeAg=Hepatitis-B-e-Antigen, HBV=Hepatitis-B-Virus, HLT=High Level Term, HLT=High Level Term, IU=Internationale Einheit, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, PT=Preferred Term, SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz, SMQ=Standardisierte MedDRA Queries, SOC=Systemorganklasse</p>		

Tabelle 4-2: Ausmaß des Zusatznutzen von TAF gegenüber TDF auf Endpunktebene für oral antiviral vorbehandelte Patienten

Endpunktkategorie Endpunkt	TAF vs. TDF Ergebnisse zu Woche 96 Effektschätzer [95%-KI], p-Wert ggf.: für den Zusatznutzen relevante Subgruppenergebnisse	Population, für die ein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen abgeleitet wird/ Ausmaß des Zusatznutzens oder des geringeren Nutzens/ Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens oder des geringeren Nutzens
Mortalität		
Mortalität	Es verstarb kein Patient.	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar
Morbidität		
Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <29 IU/mL)	<p>OR_{pooled}: 0,86 [0,49; 1,54], p=0,6170</p> <p>RR_{pooled}: 0,99 [0,87; 1,12], p=0,8516</p>	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar
Biochemisches Ansprechen (ALT- Normalisierung)	<p>AASLD</p> <p>OR_{pooled}: 1,20 [0,74; 1,95], p=0,4641</p> <p>RR_{pooled}: 1,10 [0,86; 1,41], p=0,4601</p> <p>Zentrallabor</p> <p>POR Heterogenitätstest: p=0,0273, I²=79%</p> <p>Studie GS108:</p>	<p><u>Endpunktkategorie:</u></p> <p>Schwere/Schwerwiegende Symptome (bzw. Folgekomplikationen)/Neben- wirkungen</p> <p><u>Gesamtpopulation:</u></p> <p>Ausmaß: Geringer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit:</p>

Endpunktkategorie Endpunkt	TAF vs. TDF Ergebnisse zu Woche 96 Effektschätzer [95%-KI], p-Wert ggf.: für den Zusatznutzen relevante Subgruppenergebnisse	Population, für die ein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen abgeleitet wird/ Ausmaß des Zusatznutzens oder des geringeren Nutzens/ Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens oder des geringeren Nutzens
	OR: 3,88 [1,39; 10,83], p=0,0095 RR: 1,50 [1,06; 2,13], p=0,0238 Studie GS110: OR: 0,98 [0,50; 1,91], p=0,9486 RR: 0,99 [0,82; 1,20], p=0,9485	Anhaltspunkt
Serologisches Ansprechen (HBeAg-Verlust und Serokonversion)	HBeAg-Verlust <i>Studie GS110 (Woche 96)</i> OR: 1,16 [0,53; 2,52], p=0,7135 RR: 1,13 [0,59; 2,15], p=0,7148 HBeAg-Serokonversion <i>Studie GS110 (Woche 96)</i> OR: 0,99 [0,40; 2,45], p=0,9854 RR: 0,99 [0,45; 2,20], p=0,9854	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar
Unerwünschte Ereignisse		
Gesamtrate unerwünschte Ereignisse	OR _{pooled} : 1,09 [0,61; 1,93], p=0,7815 RR _{pooled} : 1,02 [0,89; 1,16], p=0,8083	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	OR _{pooled} : 0,60 [0,16; 2,27], p=0,4515 RR _{pooled} : 0,63 [0,20; 2,05], p=0,4457	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar
Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4	OR _{pooled} : 1,62 [0,57; 4,61], p=0,3648 RR _{pooled} : 1,56 [0,58; 4,19], p=0,3728	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar
Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	POR _{pooled} : 4,54 [0,57; 36,54], p=0,1546 RR _{pooled} : 2,40 [0,28; 20,80], p=0,4271	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar
Nierenerkrankungen	Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) OR _{pooled} : 0,81 [0,34; 1,96], p=0,6417 RR _{pooled} : 0,82 [0,37; 1,80], p=0,6145 <i>Interaktionstest: p=0,0266 (Alter)</i> <u><50 Jahre:</u> OR _{pooled} : 2,30 [0,57; 9,36], p=0,2442 RR _{pooled} : 2,20 [0,57; 8,44], p=0,2503 <u>>50 Jahre:</u> OR _{pooled} : 0,25 [0,06; 0,99], p=0,0478 RR _{pooled} : 0,33 [0,11; 1,00], p=0,0509	<u>Endpunktkategorie:</u> Schwere/Schwerwiegende Symptome (bzw. Folgekomplikationen)/Neben- wirkungen <u>Gesamtpopulation:</u> Ausmaß: Geringer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Beleg
	Nierenversagen und -funktions- störungen (HLT)	Studie GS110: (keine Ereignisse) Studie GS108: OR: 0,49 [0,03; 8,14], p=0,6200 RR: 0,50 [0,03; 7,72], p=0,6196

	Endpunktkategorie Endpunkt	TAF vs. TDF Ergebnisse zu Woche 96 Effektschätzer [95%-KI], p-Wert ggf.: für den Zusatznutzen relevante Subgruppenergebnisse	Population, für die ein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen abgeleitet wird/ Ausmaß des Zusatznutzens oder des geringeren Nutzens/ Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens oder des geringeren Nutzens
	Nierenfunktions- störungen	<p>Veränderung eGFR_{CG} MD_{pooled}: 4,78 [1,41; 8,14], p=0,0054</p> <p>Veränderung eGFR_{CKD-EPI Cr} MD_{pooled}: 1,72 [-0,42; 3,86], p=0,1153</p>	
Veränderungen der Knochendichte/Frakturen	Knochenfrakturen (HLGT&SMQ)	POR _{pooled} : 0,74 [0,11; 4,81], p=0,7524 RR _{pooled} : 0,75 [0,12; 4,49], p=0,7511	<p><u>Endpunktkategorie:</u> Schwere/Schwerwiegende Symptome (bzw. Folgekomplikationen)/Nebenwirkungen</p> <p><u>Gesamtpopulation:</u> Ausmaß: Geringer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p>
	Osteoporose (PT)	POR _{pooled} : 4,49 [0,24; 84,77], p=0,3164 RR _{pooled} : 1,52 [0,16; 14,43], p=0,7137	
	Osteopenie (PT)	OR _{pooled} : 0,66 [0,14; 3,05], p=0,5906 RR _{pooled} : 0,66 [0,15; 2,97], p=0,5920	
	Veränderungen der Knochendichte	<p><i>Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Hüfte</i> MD_{pooled}: 1,97 [1,32; 2,62], p<0,0001 SMD_{pooled}: 0,82 [0,54; 1,09]</p> <p><i>Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule</i> MD_{pooled}: 1,63 [0,70; 2,55], p=0,0006 SMD_{pooled}: 0,48 [0,22; 0,75]</p> <p><i>Interaktionstest: p=0,1040 (HBV-DNA);</i> <u><10⁸ IU/mL:</u> MD_{pooled}: 2,30 [1,04; 3,55], p=0,0003 SMD_{pooled}: 0,66 [0,31; 1,02] <u>≥10⁸ IU/mL:</u> MD_{pooled}: 0,77 [-0,58; 2,11], p=0,2654</p> <p><i>Interaktionstest: p=0,1145 (Region);</i> <u>Ostasien:</u> MD_{pooled}: 2,80 [1,51; 4,09], p<0,0001 SMD_{pooled}: 0,89 [0,49; 1,29] <u>Europa:</u> MD_{pooled}: 0,47 [-1,28; 2,21], p=0,6011 SMD_{pooled}: 0,12 [-0,39; 0,63] <u>Nordamerika:</u> MD_{pooled}: 0,61 [-1,39; 2,61], p=0,5493 SMD_{pooled}: 0,19 [-0,39; 0,77] <u>Andere:</u> MD_{pooled}: 0,98 [-3,73; 5,69], p=0,6835 SMD_{pooled}: 0,31 [-0,87; 1,50]</p>	

Endpunktkategorie Endpunkt	TAF vs. TDF Ergebnisse zu Woche 96 Effektschätzer [95%-KI], p-Wert ggf.: für den Zusatznutzen relevante Subgruppenergebnisse	Population, für die ein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen abgeleitet wird/ Ausmaß des Zusatznutzens oder des geringeren Nutzens/ Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens oder des geringeren Nutzens
ALT=Alaninaminotransferase, DNA=Desoxyribonukleinsäure, eGFR _{CG} =Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach Cockcroft-Gault, eGFR _{CKD-EPI} _{Cr} =Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach CKD-EPI; HBeAg=Hepatitis-B-e-Antigen, HBV=Hepatitis-B-Virus, HLG=High Level Group Term, HLT=High Level Term, IU=Internationale Einheit, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, PT=Preferred Term, SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz, SMQ=Standardisierte MedDRA Queries, SOC=Systemorganklasse		

5 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- [1] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Vemlidy® 25 mg Filmtabletten (Tenofoviralfenamid). Stand der Information: Januar 2017.

**Ergänzende Unterlagen zum Dossier
Tenofoviralfenamid (Vemlidy[®]) im
Rahmen der Stellungnahme (2017-04-01-
D-280) gemäß 5. Kapitel § 19 Absatz 1
VerfO**

Tenofoviralfenamid (Vemlidy[®])

Gilead Sciences GmbH

*Zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen
(ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von
mindestens 35 kg) mit chronischer Hepatitis B*

Anhang B

Safety-Analyse zu Woche 96
(GS-US-320-0108, GS-US-320-0110
und Meta-Analyse)

Stand: 24.07.2017

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	10
1. Ergebnistabellen der 96-Woche-Daten zu Studie GS108 und GS110	12
1.1 Oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten	12
1.1.1 Studie GS108.....	12
1.1.2 Studie GS110.....	15
1.2 Oral antiviral vorbehandelte Patienten.....	18
1.2.1 Studie GS108.....	18
1.2.2 Studie GS110.....	24
2. Meta-Analyse der 96-Wochen-Daten	30
2.1 Meta-Analyse für häufige unerwünschte Ereignisse	30
2.1.1 Oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten.....	30
2.1.2 Oral antiviral vorbehandelte Patienten	43
2.2 Meta-Analyse für häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.....	71
2.2.1 Oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten.....	71
2.2.2 Oral antiviral vorbehandelte Patienten	73
2.3 Meta-Analyse für häufige unerwünschte Ereignisse Grad 3-4	76
2.3.1 Oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten.....	76
2.3.2 Oral antiviral vorbehandelte Patienten	79
3. Fazit	81

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Häufige UE bis Woche 96 (Studie GS108, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, in der SOC oder im PT $\geq 5\%$)	12
Tabelle 2: Häufige SUE bis Woche 96 (Studie GS108, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, in der SOC oder im PT $\geq 1\%$)	14
Tabelle 3: Häufige UE Grad 3-4 bis Woche 96 (Studie GS108, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, in der SOC oder im PT $\geq 1\%$)	14
Tabelle 4: Häufige Therapieabbrüche aufgrund UE bis Woche 96 (Studie GS108, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, in der SOC oder im PT $\geq 1\%$).....	15
Tabelle 5: Häufige UE bis Woche 96 (Studie GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, in der SOC oder im PT $\geq 5\%$)	15
Tabelle 6: Häufige SUE bis Woche 96 (Studie GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, in der SOC oder im PT $\geq 1\%$)	17
Tabelle 7: Häufige UE Grad 3-4 bis Woche 96 (Studie GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, in der SOC oder im PT $\geq 1\%$)	17
Tabelle 8: Häufige Therapieabbrüche aufgrund UE bis Woche 96 (Studie GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, in der SOC oder im PT $\geq 1\%$).....	18
Tabelle 9: Häufige UE bis Woche 96 (Studie GS108, oral antiviral vorbehandelte Patienten, in der SOC oder im PT $\geq 5\%$)	18
Tabelle 10: Häufige SUE bis Woche 96 (Studie GS108, oral antiviral vorbehandelte Patienten, in der SOC oder im PT $\geq 1\%$)	22
Tabelle 11: Häufige UE Grad 3-4 bis Woche 96 (Studie GS108, oral antiviral vorbehandelte Patienten, in der SOC oder im PT $\geq 1\%$)	23
Tabelle 12: Häufige Therapieabbrüche aufgrund UE bis Woche 96 (Studie GS108, oral antiviral vorbehandelte Patienten, in der SOC oder im PT $\geq 1\%$)	23
Tabelle 13: Häufige UE bis Woche 96 (Studie GS110, oral antiviral vorbehandelte Patienten, in der SOC oder im PT $\geq 5\%$)	24
Tabelle 14: Häufige SUE bis Woche 96 (Studie GS110, oral antiviral vorbehandelte Patienten, in der SOC oder im PT $\geq 1\%$)	27
Tabelle 15: Häufige UE der Grade 3 und 4 bis Woche 96 (Studie GS110, oral antiviral vorbehandelte Patienten, in der SOC oder im PT $\geq 1\%$)	28
Tabelle 16: Häufige Therapieabbrüche aufgrund UE bis Woche 96 (Studie GS110, oral antiviral vorbehandelte Patienten, in der SOC oder im PT $\geq 1\%$)	29
Tabelle 17: Ergebnisse der Meta-Analyse für häufige UE bis Woche 96 (Studien GS108 und GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, in der SOC oder im PT $\geq 5\%$)	81
Tabelle 18: Ergebnisse der Meta-Analyse für häufige SUE bis Woche 96 (Studien GS108 und GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, in der SOC und im PT $\geq 1\%$).....	83

Tabelle 19: Ergebnisse der Meta-Analyse für häufige UE Grad 3-4 bis Woche 96 (Studien GS108 und GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, in der SOC oder im PT $\geq 1\%$).....	83
Tabelle 20: Ergebnisse der Meta-Analyse für häufige Therapieabbrüche aufgrund UE bis Woche 96 (Studien GS108 und GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, in der SOC oder im PT $\geq 1\%$).....	84
Tabelle 21: Ergebnisse der Meta-Analyse für häufige UE bis Woche 96 (Studien GS108 und GS110, oral antiviral vorbehandelte Patienten, in der SOC oder im PT $\geq 5\%$).....	84
Tabelle 22: Ergebnisse der Meta-Analyse für häufige SUE bis Woche 96 (Studie GS108, oral antiviral vorbehandelte Patienten, in der SOC oder im PT $\geq 1\%$).....	87
Tabelle 23: Ergebnisse der Meta-Analyse für häufige UE Grad 3-4 bis Woche 96 (Studie GS108, oral antiviral vorbehandelte Patienten, in der SOC oder im PT $\geq 1\%$).....	88
Tabelle 24: Ergebnisse der Meta-Analyse für häufige Therapieabbrüche aufgrund UE bis Woche 96 (Studie GS108, oral antiviral vorbehandelte Patienten, in der SOC oder im PT $\geq 1\%$).....	88

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Meta-Analyse für Augenerkrankungen (SOC) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)	30
Abbildung 2: Meta-Analyse für Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)	30
Abbildung 3: Meta-Analyse für Diarrhö (PT) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)	31
Abbildung 4: Meta-Analyse für Dyspepsie (PT) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)	31
Abbildung 5: Meta-Analyse für Übelkeit (PT) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)	32
Abbildung 6: Meta-Analyse für Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)	32
Abbildung 7: Meta-Analyse für Müdigkeit (PT) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)	33
Abbildung 8: Meta-Analyse für Pyrexie (PT) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)	33
Abbildung 9: Meta-Analyse für Leber- und Gallenerkrankungen (SOC) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)	34
Abbildung 10: Meta-Analyse für Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)	34
Abbildung 11: Meta-Analyse für Grippe (PT) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)	35
Abbildung 12: Meta-Analyse für Nasopharyngitis (PT) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)	35
Abbildung 13: Meta-Analyse für Infektion der oberen Atemwege (PT) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)	36
Abbildung 14: Meta-Analyse für Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)	36
Abbildung 15: Meta-Analyse für Untersuchungen (SOC) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)	37
Abbildung 16: Meta-Analyse für Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)	37
Abbildung 17: Meta-Analyse für Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)	38

Abbildung 18: Meta-Analyse für Arthralgie (PT) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96).....	38
Abbildung 19: Meta-Analyse für Rückenschmerzen (PT) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)	39
Abbildung 20: Meta-Analyse für Erkrankungen des Nervensystems (SOC) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96).....	39
Abbildung 21: Meta-Analyse für Kopfschmerzen (PT) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)	40
Abbildung 22: Meta-Analyse für Psychiatrische Erkrankungen (SOC) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96).....	40
Abbildung 23: Meta-Analyse für Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96).....	41
Abbildung 24: Meta-Analyse für Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96).....	41
Abbildung 25: Meta-Analyse für Husten (PT) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)	42
Abbildung 26: Meta-Analyse für Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)	42
Abbildung 27: Meta-Analyse für Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96) ..	43
Abbildung 28: Meta-Analyse für Anämie (PT) aus RCT; TAF versus TDF (POR, FEM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)	43
Abbildung 29: Meta-Analyse für Anämie (PT) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)	44
Abbildung 30: Meta-Analyse für Augenerkrankungen (SOC) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96).....	44
Abbildung 31: Meta-Analyse für Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96).....	45
Abbildung 32: Meta-Analyse für Zahnschmerzen (PT) aus RCT; TAF versus TDF (POR, FEM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96).....	45
Abbildung 33: Meta-Analyse für Zahnschmerzen (PT) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)	46
Abbildung 34: Meta-Analyse für Diarrhö (PT) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)	46
Abbildung 35: Meta-Analyse für Dyspepsie (PT) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)	47
Abbildung 36: Meta-Analyse für Abdominale Distension (PT) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96).....	47

Abbildung 37: Meta-Analyse für Oberbauchschmerzen (PT) aus RCT; TAF versus TDF (POR, FEM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96).....	48
Abbildung 38: Meta-Analyse für Oberbauchschmerzen (PT) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96).....	48
Abbildung 39: Meta-Analyse für Bauchschmerzen (PT) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)	49
Abbildung 40: Meta-Analyse für Konstipation (PT) aus RCT; TAF versus TDF (POR, FEM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96).....	49
Abbildung 41: Meta-Analyse für Konstipation (PT) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)	49
Abbildung 42: Meta-Analyse für Hämorrhoiden (PT) aus RCT; TAF versus TDF (POR, FEM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96).....	50
Abbildung 43: Meta-Analyse für Hämorrhoiden (PT) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)	50
Abbildung 44: Meta-Analyse für Übelkeit (PT) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)	51
Abbildung 45: Meta-Analyse für Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96).....	51
Abbildung 46: Meta-Analyse für Müdigkeit (PT) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)	52
Abbildung 47: Meta-Analyse für Pyrexie (PT) aus RCT; TAF versus TDF (POR, FEM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)	52
Abbildung 48: Meta-Analyse für Pyrexie (PT) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)	52
Abbildung 49: Meta-Analyse für Leber- und Gallenerkrankungen (SOC) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96).....	53
Abbildung 50: Meta-Analyse für Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96).....	53
Abbildung 51: Meta-Analyse für Grippe (PT) aus RCT; TAF versus TDF (POR, FEM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)	54
Abbildung 52: Meta-Analyse für Grippe (PT) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)	54
Abbildung 53: Meta-Analyse für Nasopharyngitis (PT) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)	55
Abbildung 54: Meta-Analyse für Infektion der oberen Atemwege (PT) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96).....	55
Abbildung 55: Meta-Analyse für Harnwegsinfektionen (PT) aus RCT; TAF versus TDF (POR, FEM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96).....	56
Abbildung 56: Meta-Analyse für Harnwegsinfektionen (PT) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96).....	56

Abbildung 57: Meta-Analyse für Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96).....	57
Abbildung 58: Meta-Analyse für Untersuchungen (SOC) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)	57
Abbildung 59: Meta-Analyse für erhöhte Alaninaminotransferase (PT) aus RCT; TAF versus TDF (POR, FEM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96).....	58
Abbildung 60: Meta-Analyse für erhöhte Alaninaminotransferase (PT) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96).....	58
Abbildung 61: Meta-Analyse für Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96).....	59
Abbildung 62: Meta-Analyse für Gicht (PT) aus RCT; TAF versus TDF (POR, FEM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)	59
Abbildung 63: Meta-Analyse für Gicht (PT) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)	60
Abbildung 64: Meta-Analyse für Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96).....	60
Abbildung 65: Meta-Analyse für Arthralgie (PT) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)	61
Abbildung 66: Meta-Analyse für Muskelspasmen (PT) aus RCT; TAF versus TDF (POR, FEM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96).....	61
Abbildung 67: Meta-Analyse für Muskelspasmen (PT) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)	61
Abbildung 68: Meta-Analyse für Muskelschwäche (PT) aus RCT; TAF versus TDF (POR, FEM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96).....	62
Abbildung 69: Meta-Analyse für Muskelschwäche (PT) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)	62
Abbildung 70: Meta-Analyse für Rückenschmerzen (PT) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)	63
Abbildung 71: Meta-Analyse für Schmerzen in den Extremitäten (PT) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96).....	63
Abbildung 72: Meta-Analyse für Erkrankungen des Nervensystems (SOC) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96).....	64
Abbildung 73: Meta-Analyse für Kopfschmerzen (PT) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)	64
Abbildung 74: Meta-Analyse für Schwindel (PT) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)	65
Abbildung 75: Meta-Analyse für Psychiatrische Erkrankungen (SOC) aus RCT; TAF versus TDF (POR, FEM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96).....	65

Abbildung 76: Meta-Analyse für Psychiatrische Erkrankungen (SOC) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96).....	65
Abbildung 77: Meta-Analyse für Harnsteine (PT) aus RCT; TAF versus TDF (POR, FEM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96).....	66
Abbildung 78: Meta-Analyse für Harnsteine (PT) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96).....	66
Abbildung 79: Meta-Analyse für Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96).....	67
Abbildung 80: Meta-Analyse für Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96).....	67
Abbildung 81: Meta-Analyse für Husten (PT) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96).....	68
Abbildung 82: Meta-Analyse für Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96).....	68
Abbildung 83: Meta-Analyse für Vaskuläre Erkrankungen (SOC) aus RCT; TAF versus TDF (POR, FEM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96).....	69
Abbildung 84: Meta-Analyse für Vaskuläre Erkrankungen (SOC) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96).....	69
Abbildung 85: Meta-Analyse für Hypertension (PT) aus RCT; TAF versus TDF (POR, FEM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96).....	70
Abbildung 86: Meta-Analyse für Hypertension (PT) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96).....	70
Abbildung 87: Meta-Analyse für Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) (schwerwiegende Ereignisse) aus RCT; TAF versus TDF (POR, FEM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96).....	71
Abbildung 88: Meta-Analyse für Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) (schwerwiegende Ereignisse) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96).....	71
Abbildung 89: Meta-Analyse für Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (SOC) (schwerwiegende Ereignisse) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96).....	72
Abbildung 90: Meta-Analyse für Hepatozelluläres Karzinom (SOC) (schwerwiegende Ereignisse) aus RCT; TAF versus TDF (POR, FEM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96).....	72
Abbildung 91: Meta-Analyse für Hepatozelluläres Karzinom (SOC) (schwerwiegende Ereignisse) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96).....	73

Abbildung 92: Meta-Analyse für Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) (schwerwiegende Ereignisse) aus RCT; TAF versus TDF (POR, FEM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96).....	73
Abbildung 93: Meta-Analyse für Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) (schwerwiegende Ereignisse) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96).....	74
Abbildung 94: Meta-Analyse für Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC) (schwerwiegende Ereignisse) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)	74
Abbildung 95: Meta-Analyse für Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (SOC) (schwerwiegende Ereignisse) aus RCT; TAF versus TDF (POR, FEM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)	75
Abbildung 96: Meta-Analyse für Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (SOC) (schwerwiegende Ereignisse) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96).....	75
Abbildung 97: Meta-Analyse für Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) Grad 3-4 aus RCT; TAF versus TDF (POR, FEM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96).....	76
Abbildung 98: Meta-Analyse für Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) Grad 3-4 aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96).....	76
Abbildung 99: Meta-Analyse für Untersuchungen (SOC) Grad 3-4 aus RCT; TAF versus TDF (POR, FEM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96).....	77
Abbildung 100: Meta-Analyse für Untersuchungen (SOC) Grad 3-4 aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96).....	77
Abbildung 101: Meta-Analyse für Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (SOC) Grad 3-4 aus RCT; TAF versus TDF (POR, FEM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96).....	78
Abbildung 102: Meta-Analyse für Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (SOC) Grad 3-4 aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)	78
Abbildung 103: Meta-Analyse für Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC) Grad 3-4 aus RCT; TAF versus TDF (POR, FEM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96).....	79
Abbildung 104: Meta-Analyse für Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC) Grad 3-4 aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96).....	79
Abbildung 105: Meta-Analyse für Untersuchungen (SOC) Grad 3-4 aus RCT; TAF versus TDF (POR, FEM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)	80
Abbildung 106: Meta-Analyse für Untersuchungen (SOC) Grad 3-4 aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)	80

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
FEM	Modell mit festen Effekten
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
N	Anzahl der Patienten in der Analyse
n	Anzahl der Patienten in der Kategorie/mit Ereignis
n.b.	Nicht berechenbar
OR	Odds Ratio
POR	Peto Odds Ratio
PT	Preferred Term
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
REM	Modell mit zufälligen Effekten
RR	Relatives Risiko
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TAF	Tenofoviralfenamid
TDF	Tenofovirdisoproxil(fumarat)
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung

Ergänzende Safety Analyse zum Dossier Vemlidy® im Rahmen der Stellungnahme gemäß 5. Kapitel § 19 Absatz 1 VerfO

Im Folgenden werden ergänzend zum Dossier Tenofoviralfenamid (TAF), Vemlidy®, Safety Analysen zu Woche 96 der Studien GS-US-320-0108 und GS-US-320-110 (nachfolgend als GS108 und GS110 bezeichnet) zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens des Nukleos(t)id-Analogen TAF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dargestellt. Die Studienunterlagen der beiden Studien GS108 und GS110 zu Woche 96 werden vollständig miteingereicht. Die Zusatzanalysen enthalten neben der vollständigen Aufstellung der Sicherheit weitere Subgruppenergebnisse zu den Endpunkten, die jedoch nicht als bewertungsrelevant eingestuft wurden und entsprechend nicht dargestellt werden. Zusätzlich sei erwähnt, dass eine hauptsächlich editorisch überarbeitete Version des Studienberichts der Studie GS108 (10. Februar 2017) der Vollständigkeit halber miteingereicht wird. Die editorischen Änderungen umfassen die Tabelle 9-2 und die Abschnitte 9.2.1.2, 9.2.2.2 und 11.6.4. Außerdem wurde der Ergebnisabschnitt 11.2.4.4 aktualisiert. Die Änderungen haben keinerlei Einfluss auf die Zusatznutzenbewertung.

1. Ergebnistabellen der 96-Woche-Daten zu Studie GS108 und GS110

1.1 Oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten

1.1.1 Studie GS108

Häufige unerwünschte Ereignisse ($\geq 5\%$ in mindestens einem Behandlungsarm)

Tabelle 1: Häufige UE bis Woche 96 (Studie GS108, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, in der SOC oder im PT $\geq 5\%$)

	Patienten mit Ereignis n (%)		Behandlungseffekt
	TAF N=225	TDF N=110	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
MedDRA SOC <i>MedDRA PT</i>			
Gesamtrate UE	siehe Anhang A		
Augenerkrankungen	12 (5,3)	7 (6,4)	0,83 [0,32; 2,17], 0,7022 0,84 [0,34; 2,07], 0,7017
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	73 (32,4)	26 (23,6)	1,55 [0,92; 2,61], 0,0984 1,37 [0,93; 2,02], 0,1070
<i>Diarrhö</i>	12 (5,3)	2 (1,8)	3,04 [0,67; 13,84], 0,1500 2,93 [0,67; 12,88], 0,1540
<i>Dyspepsie</i>	9 (4,0)	6 (5,5)	0,72 [0,25; 2,08], 0,5470 0,73 [0,27; 2,01], 0,5463
<i>Übelkeit</i>	16 (7,1)	9 (8,2)	0,86 [0,37; 2,01], 0,7264 0,87 [0,40; 1,90], 0,7259
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	41 (18,2)	12 (10,9)	1,82 [0,91; 3,62], 0,0883 1,67 [0,92; 3,05], 0,0946
<i>Müdigkeit</i>	12 (5,3)	6 (5,5)	0,98 [0,36; 2,67], 0,9631 0,98 [0,38; 2,54], 0,9631
<i>Pyrexie</i>	10 (4,4)	2 (1,8)	2,51 [0,54; 11,67], 0,2398 2,44 [0,54; 10,97], 0,2431
Leber- und Gallenerkrankungen	18 (8,0)	5 (4,5)	1,83 [0,66; 5,06], 0,2464 1,76 [0,67; 4,62], 0,2505
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	105 (46,7)	46 (41,8)	1,22 [0,77; 1,93], 0,4025 1,12 [0,86; 1,45], 0,4100
<i>Grippe</i>	14 (6,2)	6 (5,5)	1,15 [0,43; 3,08], 0,7808 1,14 [0,45; 2,89], 0,7811
<i>Nasopharyngitis</i>	32 (14,2)	13 (11,8)	1,24 [0,62; 2,46], 0,5451 1,20 [0,66; 2,20], 0,5472
<i>Infektion der oberen Atemwege</i>	31 (13,8)	11 (10,0)	1,44 [0,69; 2,98], 0,3288 1,38 [0,72; 2,64], 0,3331

	Patienten mit Ereignis n (%)		Behandlungseffekt
	TAF N=225	TDF N=110	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
MedDRA SOC <i>MedDRA PT</i>			
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	17 (7,6)	9 (8,2)	0,92 [0,40; 2,13], 0,8406 0,92 [0,43; 2,00], 0,8404
Untersuchungen	10 (4,4)	7 (6,4)	0,68 [0,25; 1,85], 0,4546 0,70 [0,27; 1,79], 0,4535
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	12 (5,3)	10 (9,1)	0,56 [0,24; 1,35], 0,1972 0,59 [0,26; 1,32], 0,1956
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	61 (27,1)	28 (25,5)	1,09 [0,65; 1,83], 0,7472 1,07 [0,72; 1,57], 0,7482
<i>Arthralgie</i>	12 (5,3)	12 (10,9)	0,46 [0,20; 1,06], 0,0685 0,49 [0,23; 1,05], 0,0674
<i>Rückenschmerzen</i>	16 (7,1)	3 (2,7)	2,73 [0,78; 9,58], 0,1167 2,61 [0,78; 8,76], 0,1211
Erkrankungen des Nervensystems	65 (28,9)	22 (20,0)	1,62 [0,94; 2,81], 0,0830 1,44 [0,94; 2,21], 0,0909
<i>Kopfschmerzen</i>	45 (20,0)	13 (11,8)	1,87 [0,96; 3,63], 0,0660 1,69 [0,95; 3,00], 0,0722
Psychiatrische Erkrankungen	13 (5,8)	5 (4,5)	1,29 [0,45; 3,71], 0,6393 1,27 [0,46; 3,48], 0,6402
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	siehe Anhang A		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	10 (4,4)	3 (2,7)	1,66 [0,45; 6,15], 0,4492 1,63 [0,46; 5,80], 0,4510
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	35 (15,6)	12 (10,9)	1,50 [0,75; 3,03], 0,2525 1,43 [0,77; 2,64], 0,2579
<i>Husten</i>	17 (7,6)	9 (8,2)	0,92 [0,40; 2,13], 0,8406 0,92 [0,43; 2,00], 0,8404
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	27 (12,0)	6 (5,5)	2,36 [0,95; 5,91], 0,0657 2,20 [0,94; 5,17], 0,0706
KI=Konfidenzintervall, MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, PT=Preferred Term, RR=Relatives Risiko, SOC=Systemorganklasse, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, UE=Unerwünschtes Ereignis			

Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ($\geq 1\%$ in mindestens einem Behandlungsarm)

Tabelle 2: Häufige SUE bis Woche 96 (Studie GS108, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, in der SOC oder im PT $\geq 1\%$)

MedDRA SOC <i>MedDRA PT</i>	Patienten mit Ereignis n (%)		Behandlungseffekt
	TAF N=225	TDF N=110	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
SUE	siehe Anhang A		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4 (1,8)	4 (3,6)	0,48 [0,12; 1,96], 0,3054 0,49 [0,12; 1,92], 0,3049
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen	6 (2,7)	3 (2,7)	0,98 [0,24; 3,98], 0,9743 0,98 [0,25; 3,84], 0,9743
Hepatozelluläres Karzinom	2 (0,9)	3 (2,7)	POR: 0,29 [0,04; 1,88], 0,1932 0,32 [0,05; 1,94], 0,2156 0,33 [0,06; 1,92], 0,2156

KI=Konfidenzintervall, MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, PT=Preferred Term, RR=Relatives Risiko, SOC=Systemorganklasse, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, SUE=Schweres unerwünschtes Ereignis

Häufige unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 ($\geq 1\%$ in mindestens einem Behandlungsarm)

Tabelle 3: Häufige UE Grad 3-4 bis Woche 96 (Studie GS108, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, in der SOC oder im PT $\geq 1\%$)

MedDRA SOC <i>MedDRA PT</i>	Patienten mit Ereignis n (%)		Behandlungseffekt
	TAF N=225	TDF N=110	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
Gesamtrate UE Grad 3-4	siehe Anhang A		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (1,3)	2 (1,8)	0,73 [0,12; 4,43], 0,7321 0,73 [0,12; 4,33], 0,7319
Untersuchungen	1 (0,4)	1 (0,9)	POR: 0,46 [0,02; 8,80], 0,6047 0,49 [0,03; 7,85], 0,6117 0,49 [0,03; 7,74], 0,6116
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen	2 (0,9)	2 (1,8)	POR: 0,46 [0,06; 3,71], 0,4628 0,48 [0,07; 3,48], 0,4715 0,49 [0,07; 3,42], 0,4712

KI=Konfidenzintervall, MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, PT=Preferred Term, RR=Relatives Risiko, SOC=Systemorganklasse, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, UE=Unerwünschtes Ereignis

Häufige Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse ($\geq 1\%$ in mindestens einem Behandlungsarm)

Tabelle 4: Häufige Therapieabbrüche aufgrund UE bis Woche 96 (Studie GS108, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, in der SOC oder im PT $\geq 1\%$)

	Patienten mit Ereignis n (%)		Behandlungseffekt OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
	TAF N=225	TDF N=110	
MedDRA SOC <i>MedDRA PT</i>			
Therapieabbrüche aufgrund UE	siehe Anhang A		
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen	3 (1,3)	1 (0,9)	POR: 1,43 [0,18; 11,64], 0,7375 1,47 [0,15; 14,33], 0,7386 1,47 [0,15; 13,94], 0,7388

KI=Konfidenzintervall, MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, PT=Preferred Term, RR=Relatives Risiko, SOC=Systemorganklasse, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, UE=Unerwünschtes Ereignis

1.1.2 Studie GS110

Häufige unerwünschte Ereignisse ($\geq 5\%$ in mindestens einem Behandlungsarm)

Tabelle 5: Häufige UE bis Woche 96 (Studie GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, in der SOC oder im PT $\geq 5\%$)

	Patienten mit Ereignis n (%)		Behandlungseffekt OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
	TAF N=444	TDF N=223	
MedDRA SOC <i>MedDRA PT</i>			
Gesamtrate UE	siehe Anhang A		
Augenerkrankungen	26 (5,9)	9 (4,0)	1,48 [0,68; 3,21], 0,3227 1,45 [0,69; 3,04], 0,3247
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	141 (31,8)	70 (31,4)	1,02 [0,72; 1,44], 0,9235 1,01 [0,80; 1,28], 0,9235
<i>Diarrhö</i>	25 (5,6)	12 (5,4)	1,05 [0,52; 2,13], 0,8944 1,05 [0,54; 2,04], 0,8944
<i>Dyspepsie</i>	26 (5,9)	12 (5,4)	1,09 [0,54; 2,21], 0,8030 1,09 [0,56; 2,12], 0,8032
<i>Übelkeit</i>	26 (5,9)	8 (3,6)	1,67 [0,74; 3,76], 0,2134 1,63 [0,75; 3,55], 0,2158
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	75 (16,9)	38 (17,0)	0,99 [0,64; 1,52], 0,9615 0,99 [0,69; 1,41], 0,9615
<i>Müdigkeit</i>	32 (7,2)	12 (5,4)	1,37 [0,69; 2,71], 0,3717 1,34 [0,70; 2,55], 0,3736
<i>Pyrexie</i>	22 (5,0)	8 (3,6)	1,40 [0,61; 3,20], 0,4234 1,38 [0,62; 3,05], 0,4248

	Patienten mit Ereignis n (%)		Behandlungseffekt
	TAF N=444	TDF N=223	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
MedDRA SOC <i>MedDRA PT</i>			
Leber- und Gallenerkrankungen	17 (3,8)	9 (4,0)	0,95 [0,42; 2,16], 0,8963 0,95 [0,43; 2,09], 0,8963
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	142 (32)	69 (30,9)	1,05 [0,74; 1,48], 0,7852 1,03 [0,81; 1,31], 0,7858
<i>Grippe</i>	12 (2,7)	3 (1,3)	2,04 [0,57; 7,29], 0,2743 2,01 [0,57; 7,05], 0,2759
<i>Nasopharyngitis</i>	46 (10,4)	22 (9,9)	1,06 [0,62; 1,80], 0,8421 1,05 [0,65; 1,70], 0,8422
<i>Infektion der oberen Atemwege</i>	44 (9,9)	24 (10,8)	0,91 [0,54; 1,54], 0,7315 0,92 [0,58; 1,47], 0,7311
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	29 (6,5)	16 (7,2)	0,90 [0,48; 1,70], 0,7547 0,91 [0,51; 1,64], 0,7545
Untersuchungen	21 (4,7)	12 (5,4)	0,87 [0,42; 1,81], 0,7146 0,88 [0,44; 1,75], 0,7143
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	28 (6,3)	11 (4,9)	1,30 [0,63; 2,66], 0,4768 1,28 [0,65; 2,52], 0,4780
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	87 (19,6)	49 (22,0)	0,87 [0,58; 1,28], 0,4722 0,89 [0,65; 1,22], 0,4702
<i>Arthralgie</i>	22 (5,0)	9 (4,0)	1,24 [0,56; 2,74], 0,5954 1,23 [0,57; 2,62], 0,5961
<i>Rückenschmerzen</i>	30 (6,8)	18 (8,1)	0,83 [0,45; 1,52], 0,5358 0,84 [0,48; 1,47], 0,5350
Erkrankungen des Nervensystems	91 (20,5)	32 (14,3)	1,54 [0,99; 2,39], 0,0547 1,43 [0,99; 2,07], 0,0585
<i>Kopfschmerz</i>	45 (10,1)	18 (8,1)	1,28 [0,72; 2,28], 0,3910 1,26 [0,74; 2,12], 0,3931
Psychiatrische Erkrankungen	22 (5,0)	11 (4,9)	1,00 [0,48; 2,11], 0,9900 1,00 [0,50; 2,03], 0,9900
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	siehe Anhang A		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	19 (4,3)	16 (7,2)	0,58 [0,29; 1,15], 0,1175 0,60 [0,31; 1,14], 0,1165
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	63 (14,2)	26 (11,7)	1,25 [0,77; 2,04], 0,3654 1,22 [0,79; 1,87], 0,3680
<i>Husten</i>	34 (7,7)	14 (6,3)	1,24 [0,65; 2,36], 0,5161 1,22 [0,67; 2,23], 0,5173
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	51 (11,5)	28 (12,6)	0,90 [0,55; 1,48], 0,6868 0,91 [0,59; 1,41], 0,6863

KI=Konfidenzintervall, MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, PT=Preferred Term, RR=Relatives Risiko, SOC=Systemorganklasse, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, UE=Unerwünschtes Ereignis

Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ($\geq 1\%$ in mindestens einem Behandlungsarm)

Tabelle 6: Häufige SUE bis Woche 96 (Studie GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, in der SOC oder im PT $\geq 1\%$)

MedDRA SOC <i>MedDRA PT</i>	Patienten mit Ereignis n (%)		Behandlungseffekt
	TAF N=444	TDF N=223	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
SUE	siehe Anhang A		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	7 (1,6)	1 (0,4)	POR: 2,59 [0,59; 11,33], 0,2071 3,56 [0,43; 29,08], 0,2367 3,52 [0,44; 28,40], 0,2382
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen	2 (0,5)	3 (1,3)	0,33 [0,06; 2,00], 0,2288 0,33 [0,06; 1,99], 0,2288
Hepatozelluläres Karzinom	1 (0,2)	1 (0,4)	0,50 [0,03; 8,05], 0,6258 0,50 [0,03; 7,99], 0,6257
KI=Konfidenzintervall, MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, PT=Preferred Term, RR=Relatives Risiko, SOC=Systemorganklasse, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, SUE=Schweres unerwünschtes Ereignis			

Häufige unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 ($\geq 1\%$ in mindestens einem Behandlungsarm)

Tabelle 7: Häufige UE Grad 3-4 bis Woche 96 (Studie GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, in der SOC oder im PT $\geq 1\%$)

MedDRA SOC <i>MedDRA PT</i>	Patienten mit Ereignis n (%)		Behandlungseffekt
	TAF N=444	TDF N=223	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
UE Grad 3-4	siehe Anhang A		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	5 (1,1)	0	POR: 4,53 [0,70; 29,22], 0,1120 5,59 [0,31; 101,62], 0,2445 5,54 [0,31; 99,69], 0,2459
Untersuchungen	3 (0,7)	4 (1,8)	0,37 [0,08; 1,68], 0,1986 0,38 [0,09; 1,67], 0,1985
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen	2 (0,5)	2 (0,9)	0,50 [0,07; 3,57], 0,4897 0,50 [0,07; 3,54], 0,4896
KI=Konfidenzintervall, MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, PT=Preferred Term, RR=Relatives Risiko, SOC=Systemorganklasse, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, UE=Unerwünschtes Ereignis			

Häufige Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse ($\geq 1\%$ in mindestens einem Behandlungsarm)

Tabelle 8: Häufige Therapieabbrüche aufgrund UE bis Woche 96 (Studie GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, in der SOC oder im PT $\geq 1\%$)

	Patienten mit Ereignis n (%)		Behandlungseffekt OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
	TAF N=444	TDF N=223	
MedDRA SOC <i>MedDRA PT</i>			
Therapieabbrüche aufgrund UE	siehe Anhang A		
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen	0	0	n.b.

KI=Konfidenzintervall, MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, n.b.=nicht berechenbar OR=Odds Ratio, PT=Preferred Term, RR=Relatives Risiko, SOC=Systemorganklasse, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, UE=Unerwünschtes Ereignis

1.2 Oral antiviral vorbehandelte Patienten

1.2.1 Studie GS108

Häufige unerwünschte Ereignisse ($\geq 5\%$ in mindestens einem Behandlungsarm)

Tabelle 9: Häufige UE bis Woche 96 (Studie GS108, oral antiviral vorbehandelte Patienten, in der SOC oder im PT $\geq 5\%$)

	Patienten mit Ereignis n (%)		Behandlungseffekt OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
	TAF N=60	TDF N=30	
MedDRA SOC <i>MedDRA PT</i>			
Gesamtrate UE	siehe Anhang A		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	3 (5,0)	2 (6,7)	0,74 [0,12; 4,67], 0,7457 0,75 [0,13; 4,25], 0,7451
<i>Anämie</i>	1 (1,7)	0	POR: 4,48 [0,07; 286,49], 0,4795 1,54 [0,06; 38,88], 0,7940 1,52 [0,06; 36,34], 0,7944
Augenerkrankungen	3 (5,0)	2 (6,7)	0,74 [0,12; 4,67], 0,7457 0,75 [0,13; 4,25], 0,7451
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	21 (35,0)	9 (30,0)	1,26 [0,49; 3,23], 0,6356 1,17 [0,61; 2,23], 0,6402
<i>Zahnschmerzen</i>	0	2 (6,7)	POR: 0,05 [0,00; 0,93], 0,0443 0,09 [0,00; 2,03], 0,1314 0,10 [0,01; 2,05], 0,1360
<i>Diarrhö</i>	2 (3,3)	1 (3,3)	1,00 [0,09; 11,49], 0,9999 1,00 [0,09; 10,59], 0,9999
<i>Dyspepsie</i>	3 (5,0)	1 (3,3)	1,53 [0,15; 15,33], 0,7194 1,50 [0,16; 13,82], 0,7204

MedDRA SOC <i>MedDRA PT</i>	Patienten mit Ereignis n (%)		Behandlungseffekt
	TAF N=60	TDF N=30	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
<i>Abdominale Distension</i>	3 (5,0)	1 (3,3)	1,53 [0,15; 15,33], 0,7194 1,50 [0,16; 13,82], 0,7204
<i>Oberbauchschmerzen</i>	2 (3,3)	0	POR: 4,56 [0,24; 87,68], 0,3146 2,61 [0,12; 56,03], 0,5404 2,54 [0,13; 51,31], 0,5431
<i>Bauchschmerzen</i>	3 (5,0)	1 (3,3)	1,53 [0,15; 15,33], 0,7194 1,50 [0,16; 13,82], 0,7204
<i>Konstipation</i>	4 (6,7)	0	POR: 4,72 [0,57; 39,14], 0,1502 4,86 [0,25; 93,27], 0,2944 4,57 [0,25; 82,26], 0,3024
<i>Hämorrhoiden</i>	3 (5,0)	0	POR: 4,64 [0,41; 52,58], 0,2154 3,71 [0,19; 74,25], 0,3907 3,56 [0,19; 66,72], 0,3962
<i>Übelkeit</i>	2 (3,3)	1 (3,3)	1,00 [0,09; 11,49], 0,9999 1,00 [0,09; 10,59], 0,9999
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	11 (18,3)	7 (23,3)	0,74 [0,25; 2,15], 0,5770 0,79 [0,34; 1,82], 0,5737
<i>Müdigkeit</i>	4 (6,7)	3 (10,0)	0,64 [0,13; 3,08], 0,5802 0,67 [0,16; 2,79], 0,5788
<i>Pyrexie</i>	4 (6,7)	0	POR: 4,72 [0,57; 39,14], 0,1502 4,86 [0,25; 93,27], 0,2944 4,57 [0,25; 82,26], 0,3024
Leber- und Gallenerkrankungen	3 (5,0)	2 (6,7)	0,74 [0,12; 4,67], 0,7457 0,75 [0,13; 4,25], 0,7451
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	18 (30,0)	10 (33,3)	0,86 [0,34; 2,19], 0,7476 0,90 [0,48; 1,70], 0,7457
<i>Grippe</i>	1 (1,7)	0	POR: 4,48 [0,07; 286,49], 0,4795 1,54 [0,06; 38,88], 0,7940 1,52 [0,06; 36,34], 0,7944
<i>Nasopharyngitis</i>	7 (11,7)	4 (13,3)	0,86 [0,23; 3,20], 0,8201 0,88 [0,28; 2,76], 0,8196
<i>Infektion der oberen Atemwege</i>	5 (8,3)	3 (10,0)	0,82 [0,18; 3,68], 0,7937 0,83 [0,21; 3,26], 0,7931
<i>Harnwegsinfektionen</i>	0	2 (6,7)	POR: 0,05 [0,00; 0,93], 0,0443 0,09 [0,00; 2,03], 0,1314

	Patienten mit Ereignis n (%)		Behandlungseffekt
	TAF N=60	TDF N=30	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
MedDRA SOC <i>MedDRA PT</i>			0,10 [0,01; 2,05], 0,1360
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	5 (8,3)	2 (6,7)	1,27 [0,23; 6,98], 0,7812 1,25 [0,26; 6,07], 0,7820
Untersuchungen	8 (13,3)	2 (6,7)	2,15 [0,43; 10,84], 0,3521 2,00 [0,45; 8,84], 0,3607
<i>erhöhte Alaninaminotransferase</i>	3 (5,0)	0	POR: 4,64 [0,41; 52,58], 0,2154 3,71 [0,19; 74,25], 0,3907 3,56 [0,19; 66,72], 0,3962
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	3 (5,0)	5 (16,7)	0,26 [0,06; 1,19], 0,0824 0,30 [0,08; 1,17], 0,0833
<i>Gicht</i>	0	2 (6,7)	POR: 0,05 [0,00; 0,93], 0,0443 0,09 [0,00; 2,03], 0,1314 0,10 [0,01; 2,05], 0,1360
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	16 (26,7)	11 (36,7)	0,63 [0,25; 1,60], 0,3309 0,73 [0,39; 1,37], 0,3220
<i>Arthralgie</i>	8 (13,3)	3 (10,0)	1,38 [0,34; 5,65], 0,6501 1,33 [0,38; 4,67], 0,6526
<i>Muskelspasmen</i>	3 (5,0)	0	POR: 4,64 [0,41; 52,58], 0,2154 3,71 [0,19; 74,25], 0,3907 3,56 [0,19; 66,72], 0,3962
<i>Muskelschwäche</i>	0	3 (10,0)	POR: 0,05 [0,00; 0,53], 0,0132 0,06 [0,00; 1,30], 0,0738 0,07 [0,00; 1,36], 0,0795
<i>Rückenschmerzen</i>	2 (3,3)	4 (13,3)	0,22 [0,04; 1,30], 0,0957 0,25 [0,05; 1,29], 0,0975
<i>Schmerzen in den Extremitäten</i>	2 (3,3)	2 (6,7)	0,48 [0,06; 3,61], 0,4779 0,50 [0,07; 3,38], 0,4770
Erkrankungen des Nervensystems	10 (16,7)	3 (10,0)	1,80 [0,46; 7,10], 0,4013 1,67 [0,50; 5,61], 0,4093
<i>Kopfschmerz</i>	6 (10,0)	2 (6,7)	1,56 [0,29; 8,21], 0,6028 1,50 [0,32; 6,99], 0,6056
<i>Schwindel</i>	1 (1,7)	2 (6,7)	0,24 [0,02; 2,73], 0,2483 0,25 [0,02; 2,65], 0,2496

	Patienten mit Ereignis n (%)		Behandlungseffekt
	TAF N=60	TDF N=30	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
MedDRA SOC <i>MedDRA PT</i>			
Psychiatrische Erkrankungen	2 (3,3)	0	POR: 4,56 [0,24; 87,68], 0,3146 2,61 [0,12; 56,03], 0,5404 2,54 [0,13; 51,31], 0,5431
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	siehe Anhang A		
<i>Harnsteine</i>	0	2 (6,7)	POR: 0,05 [0,00; 0,93], 0,0443 0,09 [0,00; 2,03], 0,1314 0,10 [0,01; 2,05], 0,1360
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	2 (3,3)	2 (6,7)	0,48 [0,06; 3,61], 0,4779 0,50 [0,07; 3,38], 0,4770
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	10 (16,7)	4 (13,3)	1,30 [0,37; 4,55], 0,6814 1,25 [0,43; 3,66], 0,6837
<i>Husten</i>	6 (10,0)	3 (10,0)	1,00 [0,23; 4,31], 0,9999 1,00 [0,27; 3,72], 0,9999
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	6 (10,0)	2 (6,7)	1,56 [0,29; 8,21], 0,6028 1,50 [0,32; 6,99], 0,6056
Vaskuläre Erkrankungen	0	4 (13,3)	POR: 0,04 [0,01; 0,37], 0,0040 0,05 [0,00; 0,94], 0,0451 0,06 [0,00; 1,02], 0,0512
<i>Hypertension</i>	0	3 (10,0)	POR: 0,05 [0,00; 0,53], 0,0132 0,06 [0,00; 1,30], 0,0738 0,07 [0,00; 1,36], 0,0795
KI=Konfidenzintervall, MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, PT=Preferred Term, RR=Relatives Risiko, SOC=Systemorganklasse, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, UE=Unerwünschtes Ereignis			

Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ($\geq 1\%$ in mindestens einem Behandlungsarm)

Tabelle 10: Häufige SUE bis Woche 96 (Studie GS108, oral antiviral vorbehandelte Patienten, in der SOC oder im PT $\geq 1\%$)

MedDRA SOC <i>MedDRA PT</i>	Patienten mit Ereignis n (%)		Behandlungseffekt
	TAF N=60	TDF N=30	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
SUE	siehe Anhang A		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0	1 (3,3)	POR: 0,05 [0,00; 3,18], 0,1573 0,16 [0,01; 4,11], 0,2704 0,17 [0,01; 4,04], 0,2725
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (3,3)	1 (3,3)	1,00 [0,09; 11,49], 0,9999 1,00 [0,09; 10,59], 0,9999
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen	1 (1,7)	0	POR: 4,48 [0,07; 286,49], 0,4795 1,54 [0,06; 38,88], 0,7940 1,52 [0,06; 36,34], 0,7944
Erkrankungen des Nervensystems	0	0	n.b.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (1,7)	2 (6,7)	0,24 [0,02; 2,73], 0,2483 0,25 [0,02; 2,65], 0,2496
KI=Konfidenzintervall, MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, n.b.=nicht berechenbar, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, PT=Preferred Term, RR=Relatives Risiko, SOC=Systemorganklasse, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, SUE=Schweres unerwünschtes Ereignis			

*Häufige unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 ($\geq 1\%$ in mindestens einem Behandlungsarm)*Tabelle 11: Häufige UE Grad 3-4 bis Woche 96 (Studie GS108, oral antiviral vorbehandelte Patienten, in der SOC oder im PT $\geq 1\%$)

MedDRA SOC <i>MedDRA PT</i>	Patienten mit Ereignis n (%)		Behandlungseffekt
	TAF N=60	TDF N=30	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
UE Grad 3-4	siehe Anhang A		
Gastrointestinale Erkrankungen	0	0	n.b.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0	0	n.b.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (1,7)	0	POR: 4,48 [0,07; 286,49], 0,4795 1,54 [0,06; 38,88], 0,7940 1,52 [0,06; 36,34], 0,7944
Untersuchungen	3 (5,0)	0	POR: 4,64 [0,41; 52,58], 0,2154 3,71 [0,19; 74,25], 0,3907 3,56 [0,19; 66,72], 0,3962
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen	0	0	n.b.
<i>erhöhte Alaninaminotransferase</i>	2 (3,3)	0	POR: 4,56 [0,24; 87,68], 0,3146 2,61 [0,12; 56,03], 0,5404 2,54 [0,13; 51,31]; 0,5431
KI=Konfidenzintervall, MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, n.b.=nicht berechenbar, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, PT=Preferred Term, RR=Relatives Risiko, SOC=Systemorganklasse, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, UE=Unerwünschtes Ereignis			

*Häufige Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse ($\geq 1\%$ in mindestens einem Behandlungsarm)*Tabelle 12: Häufige Therapieabbrüche aufgrund UE bis Woche 96 (Studie GS108, oral antiviral vorbehandelte Patienten, in der SOC oder im PT $\geq 1\%$)

MedDRA SOC <i>MedDRA PT</i>	Patienten mit Ereignis n (%)		Behandlungseffekt
	TAF N=60	TDF N=30	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
Therapieabbrüche aufgrund UE	siehe Anhang A		
Gastrointestinale Erkrankungen	0	0	n.b.
<i>Übelkeit</i>	0	0	n.b.

	Patienten mit Ereignis n (%)		Behandlungseffekt OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
	TAF N=60	TDF N=30	
MedDRA SOC <i>MedDRA PT</i>			
Erkrankungen des Nervensystems	0	0	n.b.

KI=Konfidenzintervall, MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, n.b.=nicht berechenbar, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, PT=Preferred Term, RR=Relatives Risiko, SOC=Systemorganklasse, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, UE=Unerwünschtes Ereignis

1.2.2 Studie GS110

Häufige unerwünschte Ereignisse ($\geq 5\%$ in mindestens einem Behandlungsarm)

Tabelle 13: Häufige UE bis Woche 96 (Studie GS110, oral antiviral vorbehandelte Patienten, in der SOC oder im PT $\geq 5\%$)

	Patienten mit Ereignis n (%)		Behandlungseffekt OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
	TAF N=137	TDF N=69	
MedDRA SOC <i>MedDRA PT</i>			
Gesamtrate UE	siehe Anhang A		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	7 (5,1)	4 (5,8)	0,88 [0,25; 3,10], 0,8360 0,88 [0,27; 2,91], 0,8358
<i>Anämie</i>	0	4 (5,8)	POR: 0,05 [0,01; 0,39], 0,0045 0,05 [0,00; 1,00], 0,0498 0,06 [0,00; 1,03], 0,0525
Augenerkrankungen	5 (3,6)	3 (4,3)	0,83 [0,19; 3,59], 0,8068 0,84 [0,21; 3,41], 0,8067
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	45 (32,8)	26 (37,7)	0,81 [0,44; 1,48], 0,4911 0,87 [0,59; 1,28], 0,4863
<i>Zahnschmerzen</i>	0	1 (1,4)	POR: 0,05 [0,00; 3,21], 0,1588 0,17 [0,01; 4,13], 0,2735 0,17 [0,01; 4,10], 0,2745
<i>Diarrhö</i>	8 (5,8)	7 (10,1)	0,55 [0,19; 1,58], 0,2673 0,58 [0,22; 1,52], 0,2655
<i>Dyspepsie</i>	5 (3,6)	3 (4,3)	0,83 [0,19; 3,59], 0,8068 0,84 [0,21; 3,41], 0,8067
<i>Abdominale Distension</i>	3 (2,2)	2 (2,9)	0,75 [0,12; 4,60], 0,7558 0,76 [0,13; 4,42], 0,7556
<i>Oberbauchschmerzen</i>	4 (2,9)	4 (5,8)	0,49 [0,12; 2,02], 0,3221 0,50 [0,13; 1,95], 0,3213
<i>Bauchschmerzen</i>	5 (3,6)	1 (1,4)	2,58 [0,30; 22,49], 0,3921 2,52 [0,30; 21,14], 0,3948

	Patienten mit Ereignis n (%)		Behandlungseffekt
	TAF N=137	TDF N=69	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
MedDRA SOC <i>MedDRA PT</i>			
<i>Konstipation</i>	6 (4,4)	1 (1,4)	3,11 [0,37; 26,40], 0,2975 3,02 [0,37; 24,61], 0,3013
<i>Hämorrhoiden</i>	3 (2,2)	1 (1,4)	1,52 [0,16; 14,91], 0,7181 1,51 [0,16; 14,26], 0,7185
<i>Übelkeit</i>	8 (5,8)	6 (8,7)	0,65 [0,22; 1,96], 0,4449 0,67 [0,24; 1,86], 0,4434
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	15 (10,9)	10 (14,5)	0,73 [0,31; 1,71], 0,4636 0,76 [0,36; 1,59], 0,4613
<i>Müdigkeit</i>	4 (2,9)	2 (2,9)	1,01 [0,18; 5,64], 0,9932 1,01 [0,19; 5,36], 0,9932
<i>Pyrexie</i>	4 (2,9)	4 (5,8)	0,49 [0,12; 2,02], 0,3221 0,50 [0,13; 1,95], 0,3213
Leber- und Gallenerkrankungen	5 (3,6)	2 (2,9)	1,27 [0,24; 6,71], 0,7793 1,26 [0,25; 6,33], 0,7796
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	59 (43,1)	25 (36,2)	1,33 [0,73; 2,42], 0,3468 1,19 [0,82; 1,72], 0,3568
<i>Grippe</i>	2 (1,5)	5 (7,2)	0,19 [0,04; 1,00], 0,0505 0,20 [0,04; 1,01], 0,0517
<i>Nasopharyngitis</i>	20 (14,6)	5 (7,2)	2,19 [0,78; 6,11], 0,1348 2,01 [0,79; 5,14], 0,1426
<i>Infektion der oberen Atemwege</i>	18 (13,1)	7 (10,1)	1,34 [0,53; 3,38], 0,5356 1,30 [0,57; 2,95], 0,5384
<i>Harnwegsinfektion</i>	2 (1,5)	3 (4,3)	0,33 [0,05; 2,00], 0,2256 0,34 [0,06; 1,96], 0,2257
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	15 (10,9)	3 (4,3)	2,70 [0,76; 9,68], 0,1262 2,52 [0,75; 8,41], 0,1332
Untersuchungen	6 (4,4)	10 (14,5)	0,27 [0,09; 0,78], 0,0153 0,30 [0,11; 0,80], 0,0156
<i>erhöhte Alaninaminotransferase</i>	2 (1,5)	3 (4,3)	0,33 [0,05; 2,00], 0,2256 0,34 [0,06; 1,96], 0,2257
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	19 (13,9)	4 (5,8)	2,62 [0,85; 8,02], 0,0923 2,39 [0,85; 6,76], 0,0998
<i>Gicht</i>	1 (0,7)	0	POR: 4,50 [0,07; 286,10], 0,4779 1,53 [0,06; 37,99], 0,7961 1,52 [0,06; 36,87], 0,7963
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	33 (24,1)	14 (20,3)	1,25 [0,62; 2,52], 0,5403 1,19 [0,68; 2,07], 0,5440
<i>Arthralgie</i>	5 (3,6)	5 (7,2)	0,48 [0,14; 1,74], 0,2658

	Patienten mit Ereignis n (%)		Behandlungseffekt
	TAF N=137	TDF N=69	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
MedDRA SOC <i>MedDRA PT</i>			0,50 [0,15; 1,68], 0,2647
<i>Muskelspasmen</i>	0	1 (1,4)	POR: 0,05 [0,00; 3,21], 0,1588 0,17 [0,01; 4,13], 0,2735 0,17 [0,01; 4,10], 0,2745
<i>Muskelschwäche</i>	1 (0,7)	0	POR: 4,50 [0,07; 286,10], 0,4779 1,53 [0,06; 37,99], 0,7961 1,52 [0,06; 36,87], 0,7963
<i>Rückenschmerzen</i>	6 (4,4)	2 (2,9)	1,53 [0,30; 7,81], 0,6061 1,51 [0,31; 7,29], 0,6073
<i>Schmerzen in den Extremitäten</i>	6 (4,4)	1 (1,4)	3,11 [0,37; 26,40], 0,2975 3,02 [0,37; 24,61], 0,3013
Erkrankungen des Nervensystems	18 (13,1)	15 (21,7)	0,54 [0,26; 1,16], 0,1155 0,60 [0,32; 1,12], 0,1121
<i>Kopfschmerzen</i>	8 (5,8)	10 (14,5)	0,37 [0,14; 0,97], 0,0442 0,40 [0,17; 0,97], 0,0437
<i>Schwindel</i>	4 (2,9)	4 (5,8)	0,49 [0,12; 2,02], 0,3221 0,50 [0,13; 1,95], 0,3213
Psychiatrische Erkrankungen	6 (4,4)	5 (7,2)	0,59 [0,17; 1,99], 0,3925 0,60 [0,19; 1,91], 0,3912
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	siehe Anhang A		
<i>Harnsteine</i>	0	1 (1,4)	POR: 0,05 [0,00; 3,21], 0,1588 0,17 [0,01; 4,13], 0,2735 0,17 [0,01; 4,10], 0,2745
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	8 (5,8)	5 (7,2)	0,79 [0,25; 2,52], 0,6956 0,81 [0,27; 2,37], 0,6950
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	21 (15,3)	10 (14,5)	1,07 [0,47; 2,41], 0,8742 1,06 [0,53; 2,12], 0,8744
<i>Husten</i>	13 (9,5)	8 (11,6)	0,80 [0,31; 2,03], 0,6379 0,82 [0,36; 1,88], 0,6369
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	12 (8,8)	6 (8,7)	1,01 [0,36; 2,81], 0,9879 1,01 [0,39; 2,57], 0,9879
Vaskuläre Erkrankungen	5 (3,6)	1 (1,4)	2,58 [0,30; 22,49], 0,3921 2,52 [0,30; 21,14], 0,3948
<i>Hypertension</i>	3 (2,2)	1 (1,4)	1,52 [0,16; 14,91], 0,7181 1,51 [0,16; 14,26], 0,7185

KI=Konfidenzintervall, MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, PT=Preferred Term, RR=Relatives Risiko, SOC=Systemorganklasse, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, UE=Unerwünschtes Ereignis

Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ($\geq 1\%$ in mindestens einem Behandlungsarm)

Tabelle 14: Häufige SUE bis Woche 96 (Studie GS110, oral antiviral vorbehandelte Patienten, in der SOC oder im PT $\geq 1\%$)

MedDRA SOC <i>MedDRA PT</i>	Patienten mit Ereignis n (%)		Behandlungseffekt
	TAF N=137	TDF N=69	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
SUE	siehe Anhang A		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (1,5)	1 (1,4)	1,01 [0,09; 11,31], 0,9952 1,01 [0,09; 10,92], 0,9952
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (1,5)	1 (1,4)	1,01 [0,09; 11,31], 0,9952 1,01 [0,09; 10,92], 0,9952
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen	3 (2,2)	1 (1,4)	1,52 [0,16; 14,91], 0,7181 1,51 [0,16; 14,26], 0,7185
Erkrankungen des Nervensystems	1 (0,7)	2 (2,9)	0,25 [0,02; 2,77], 0,2561 0,25 [0,02; 2,73], 0,2567
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0	0	n.b.
KI=Konfidenzintervall, MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, n.b.=nicht berechenbar, OR=Odds Ratio, PT=Preferred Term, RR=Relatives Risiko, SOC=Systemorganklasse, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, SUE=Schweres unerwünschtes Ereignis			

*Häufige unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 ($\geq 1\%$ in mindestens einem Behandlungsarm)*Tabelle 15: Häufige UE der Grade 3 und 4 bis Woche 96 (Studie GS110, oral antiviral vorbehandelte Patienten, in der SOC oder im PT $\geq 1\%$)

MedDRA SOC <i>MedDRA PT</i>	Patienten mit Ereignis n (%)		Behandlungseffekt
	TAF N=137	TDF N=69	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
UE der Grade 3 und 4	siehe Anhang A		
Gastrointestinale Erkrankungen	2 (1,5)	1 (1,4)	1,01 [0,09; 11,31], 0,9952 1,01 [0,09; 10,92], 0,9952
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (1,5)	1 (1,4)	1,01 [0,09; 11,31], 0,9952 1,01 [0,09; 10,92], 0,9952
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (1,5)	0	POR: 4,53 [0,24; 86,02], 0,3144 2,56 [0,12; 54,16], 0,5451 2,54 [0,12; 52,11], 0,5462
Untersuchungen	1 (0,7)	0	POR: 4,50 [0,07; 286,10], 0,4779 1,53 [0,06; 37,99], 0,7961 1,52 [0,06; 36,87], 0,7963
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen	2 (1,5)	0	POR: 4,53 [0,24; 86,02], 0,3144 2,56 [0,12; 54,16], 0,5451 2,54 [0,12; 52,11], 0,5462
<i>erhöhte Alaninaminotransferase</i>	0	0	n.b.
KI=Konfidenzintervall, MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, n.b.=nicht berechenbar, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, PT=Preferred Term, RR=Relatives Risiko, SOC=Systemorganklasse, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, UE=Unerwünschtes Ereignis			

*Häufige Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse ($\geq 1\%$ in mindestens einem Behandlungsarm)*Tabelle 16: Häufige Therapieabbrüche aufgrund UE bis Woche 96 (Studie GS110, oral antiviral vorbehandelte Patienten, in der SOC oder im PT $\geq 1\%$)

	Patienten mit Ereignis n (%)		Behandlungseffekt
	TAF N=137	TDF N=69	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
MedDRA SOC <i>MedDRA PT</i>			
Therapieabbrüche aufgrund UE	siehe Anhang A		
Gastrointestinale Erkrankungen	2 (1,5)	0	POR: 4,53 [0,24; 86,02], 0,3144 2,56 [0,12; 54,16], 0,5451 2,54 [0,12; 52,11], 0,5462
<i>Übelkeit</i>	2 (1,5)	0	POR: 4,53 [0,24; 86,02], 0,3144 2,56 [0,12; 54,16], 0,5451 2,54 [0,12; 52,11], 0,5462
Erkrankungen des Nervensystems	2 (1,5)	0	POR: 4,53 [0,24; 86,02], 0,3144 2,56 [0,12; 54,16], 0,5451 2,54 [0,12; 52,11], 0,5462
KI=Konfidenzintervall, MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, PT=Preferred Term, RR=Relatives Risiko, SOC=Systemorganklasse, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, UE=Unerwünschtes Ereignis			

2. Meta-Analyse der 96-Wochen-Daten

2.1 Meta-Analyse für häufige unerwünschte Ereignisse

2.1.1 Oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten

Augenerkrankungen (SOC)

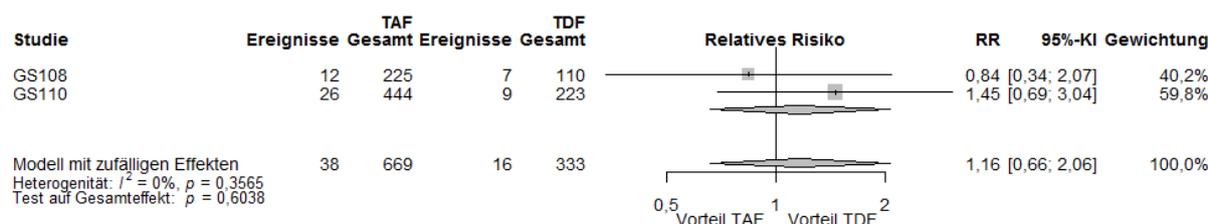


Abbildung 1: Meta-Analyse für Augenerkrankungen (SOC) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Bei homogener Datenlage zeigt sich bei oral antiviral nicht-vorbehandelten Patienten bezüglich des Anteils der Patienten mit unerwünschten Ereignissen aus der Systemorganklasse (SOC) Augenerkrankungen weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Meta-Analyse: RR [95%-KI]: 1,16 [0,66; 2,06], $p=0,6038$). Somit ist ein höherer oder geringerer Schaden von TAF im Vergleich zu TDF für diesen Endpunkt nicht belegt.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)

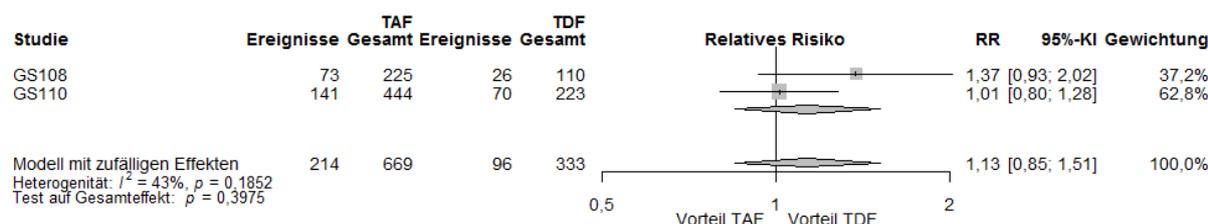


Abbildung 2: Meta-Analyse für Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Bei mäßig heterogener Datenlage ($p=0,1852$; $I^2=43\%$) zeigt sich bei oral antiviral nicht-vorbehandelten Patienten bezüglich des Anteils der Patienten mit unerwünschten Ereignissen aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Meta-Analyse: RR [95%-KI]: 1,13 [0,85; 1,51], $p=0,3975$). Die Studien müssen jedoch

aufgrund der Heterogenität separat betrachtet werden. Auch die Einzelstudien zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen. Somit ist ein höherer oder geringerer Schaden von TAF im Vergleich zu TDF für diesen Endpunkt nicht belegt.

Diarrhö (PT)

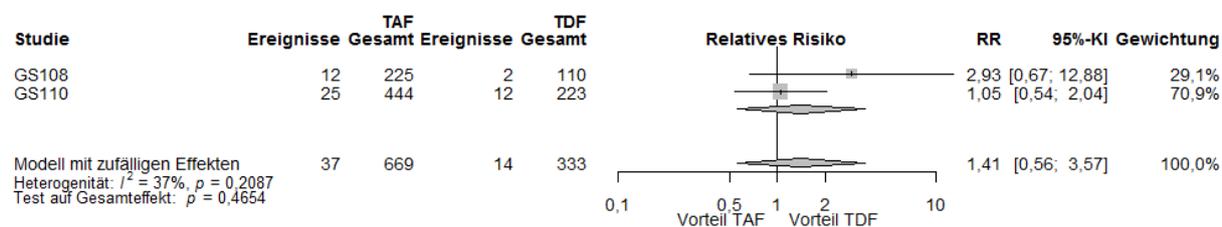


Abbildung 3: Meta-Analyse für Diarrhö (PT) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Bei mäßig heterogener jedoch nicht signifikant heterogener Datenlage ($p=0,2087$; $I^2=37\%$) zeigt sich bei oral antiviral nicht-vorbehandelten Patienten bezüglich des Anteils der Patienten mit Diarrhö (Preferred Term [PT]) weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Meta-Analyse: RR [95%-KI]: 1,41 [0,56; 3,57], $p=0,4654$). Somit ist ein höherer oder geringerer Schaden von TAF im Vergleich zu TDF für diesen Endpunkt nicht belegt.

Dyspepsie (PT)

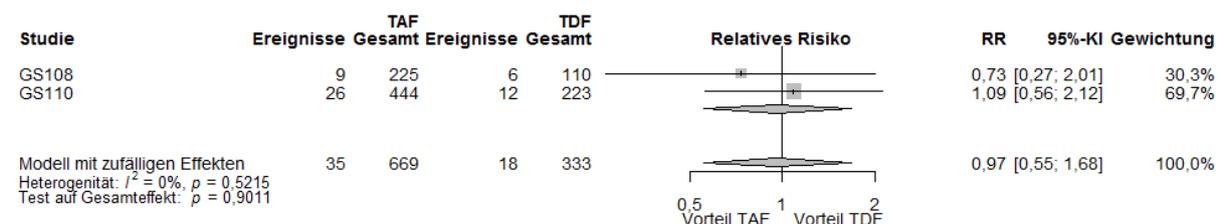


Abbildung 4: Meta-Analyse für Dyspepsie (PT) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Bei homogener Datenlage zeigt sich bei oral antiviral nicht-vorbehandelten Patienten bezüglich des Anteils der Patienten mit Dyspepsie (PT) weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Meta-Analyse: RR [95%-KI]: 0,97 [0,55; 1,68], $p=0,9011$). Somit ist ein höherer oder geringerer Schaden von TAF im Vergleich zu TDF für diesen Endpunkt nicht belegt.

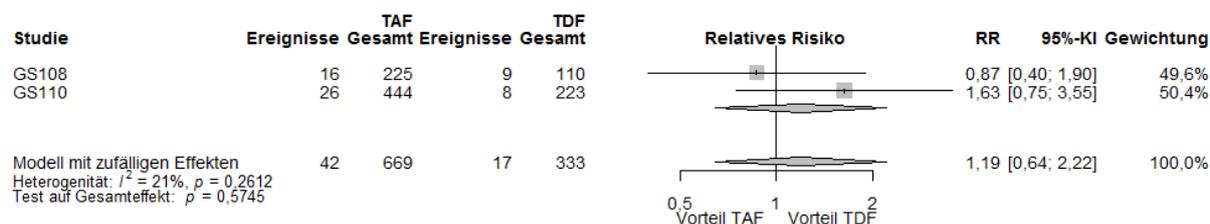
Übelkeit (PT)

Abbildung 5: Meta-Analyse für Übelkeit (PT) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Bei unbedeutend heterogener Datenlage ($p=0,2612$; $I^2=21\%$) zeigt sich bei oral antiviral nicht-vorbehandelten Patienten bezüglich des Anteils der Patienten mit Übelkeit (PT) weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Meta-Analyse: RR [95%-KI]: 1,19 [0,64; 2,22], $p=0,5745$). Somit ist ein höherer oder geringerer Schaden von TAF im Vergleich zu TDF für diesen Endpunkt nicht belegt.

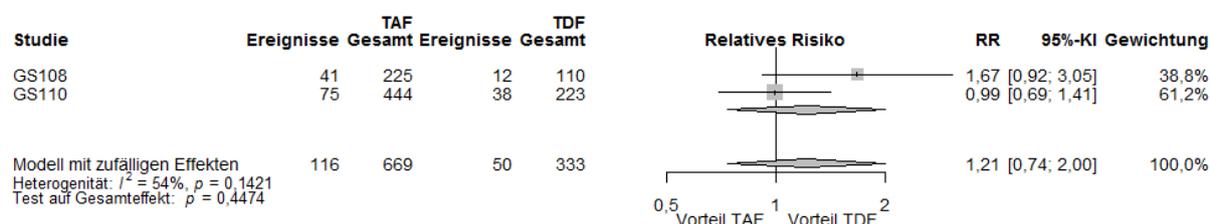
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)

Abbildung 6: Meta-Analyse für Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Bei mäßig heterogener Datenlagen ($p=0,1421$; $I^2=54\%$) zeigt sich bei oral antiviral nicht-vorbehandelten Patienten bezüglich des Anteils der Patienten mit unerwünschten Ereignissen aus der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Meta-Analyse: RR [95%-KI]: 1,21 [0,74; 2,00], $p=0,4474$). Somit ist ein höherer oder geringerer Schaden von TAF im Vergleich zu TDF für diesen Endpunkt nicht belegt.

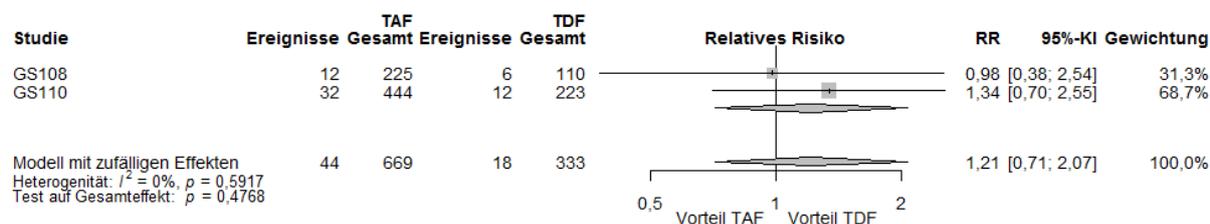
Müdigkeit (PT)

Abbildung 7: Meta-Analyse für Müdigkeit (PT) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Bei homogener Datenlage zeigt sich bei oral antiviral nicht-vorbehandelten Patienten bezüglich des Anteils der Patienten mit Müdigkeit (PT) weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Meta-Analyse: RR [95%-KI]: 1,21 [0,71; 2,07], $p=0,4768$). Somit ist ein höherer oder geringerer Schaden von TAF im Vergleich zu TDF für diesen Endpunkt nicht belegt.

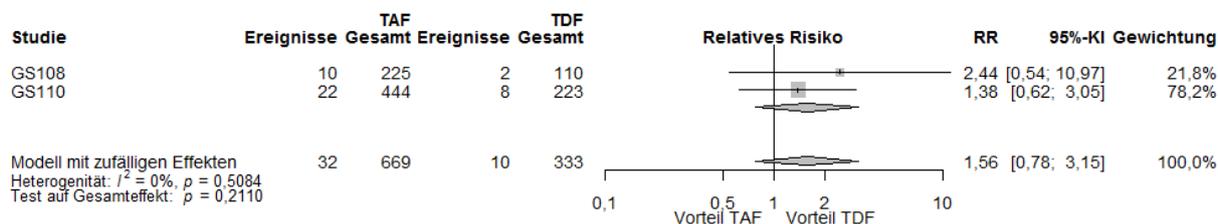
Pyrexie (PT)

Abbildung 8: Meta-Analyse für Pyrexie (PT) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Bei homogener Datenlage zeigt sich bei oral antiviral nicht-vorbehandelten Patienten bezüglich des Anteils der Patienten mit Pyrexie (PT) weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Meta-Analyse: RR [95%-KI]: 1,56 [0,78; 3,15], $p=0,2110$). Somit ist ein höherer oder geringerer Schaden von TAF im Vergleich zu TDF für diesen Endpunkt nicht belegt.

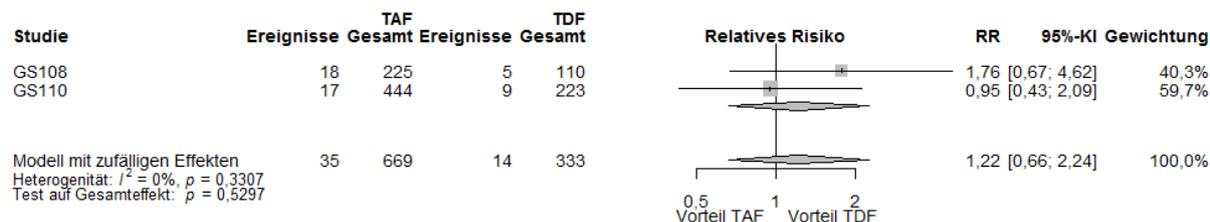
Leber- und Gallenerkrankungen (SOC)

Abbildung 9: Meta-Analyse für Leber- und Gallenerkrankungen (SOC) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Bei homogener Datenlage zeigt sich bei oral antiviral nicht-vorbehandelten Patienten bezüglich des Anteils der Patienten mit unerwünschten Ereignissen aus der SOC Leber- und Gallenerkrankungen weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Meta-Analyse: RR [95%-KI]: 1,22 [0,66; 2,24], $p=0,5297$). Somit ist ein höherer oder geringerer Schaden von TAF im Vergleich zu TDF für diesen Endpunkt nicht belegt.

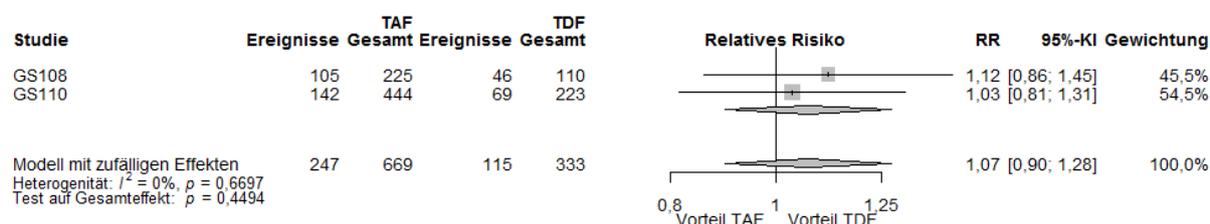
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)

Abbildung 10: Meta-Analyse für Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Bei homogener Datenlage zeigt sich bei oral antiviral nicht-vorbehandelten Patienten bezüglich des Anteils der Patienten mit unerwünschten Ereignissen aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Meta-Analyse: RR [95%-KI]: 1,07 [0,90; 1,28], $p=0,4494$). Somit ist ein höherer oder geringerer Schaden von TAF im Vergleich zu TDF für diesen Endpunkt nicht belegt.

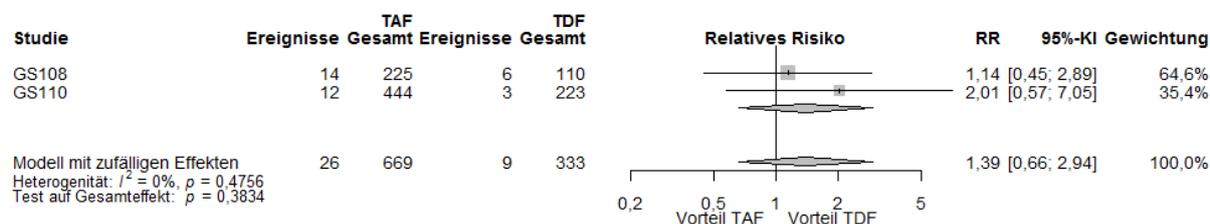
Grippe (PT)

Abbildung 11: Meta-Analyse für Grippe (PT) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Bei homogener Datenlage zeigt sich bei oral antiviral nicht-vorbehandelten Patienten bezüglich des Anteils der Patienten mit Grippe (PT) weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Meta-Analyse: RR [95%-KI]: 1,39 [0,66; 2,94], $p=0,3834$). Somit ist ein höherer oder geringerer Schaden von TAF im Vergleich zu TDF für diesen Endpunkt nicht belegt.

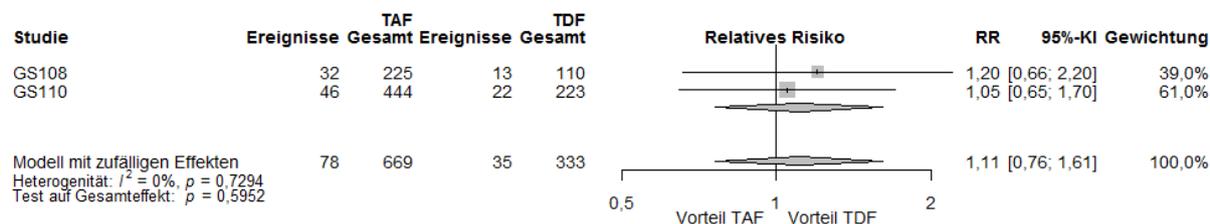
Nasopharyngitis (PT)

Abbildung 12: Meta-Analyse für Nasopharyngitis (PT) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Bei homogener Datenlage zeigt sich bei oral antiviral nicht-vorbehandelten Patienten bezüglich des Anteils der Patienten mit Nasopharyngitis (PT) weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Meta-Analyse: RR [95%-KI]: 1,11 [0,76; 1,61], $p=0,5952$). Somit ist ein höherer oder geringerer Schaden von TAF im Vergleich zu TDF für diesen Endpunkt nicht belegt.

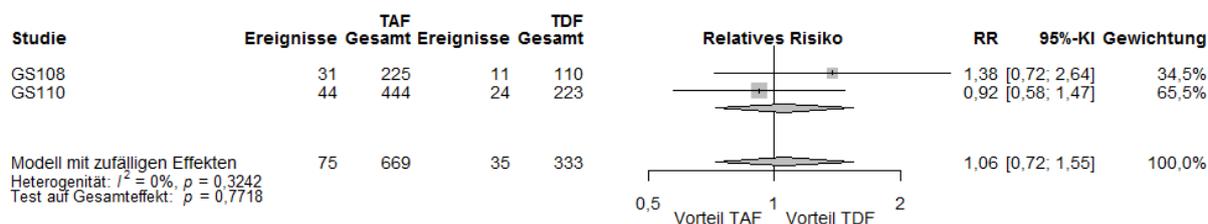
Infektion der oberen Atemwege (PT)

Abbildung 13: Meta-Analyse für Infektion der oberen Atemwege (PT) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Bei homogener Datenlage zeigt sich bei oral antiviral nicht-vorbehandelten Patienten bezüglich des Anteils der Patienten mit Infektionen der oberen Atemwege (PT) weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Meta-Analyse: RR [95%-KI]: 1,06 [0,72; 1,55], $p=0,7718$). Somit ist ein höherer oder geringerer Schaden von TAF im Vergleich zu TDF für diesen Endpunkt nicht belegt.

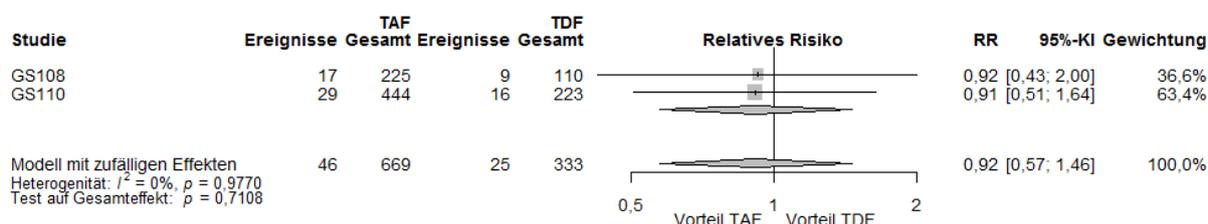
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)

Abbildung 14: Meta-Analyse für Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Bei homogener Datenlage zeigt sich bei oral antiviral nicht-vorbehandelten Patienten bezüglich des Anteils der Patienten mit unerwünschten Ereignissen aus der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Meta-Analyse: RR [95%-KI]: 0,92 [0,57; 1,46], $p=0,7108$). Somit ist ein höherer oder geringerer Schaden von TAF im Vergleich zu TDF für diesen Endpunkt nicht belegt.

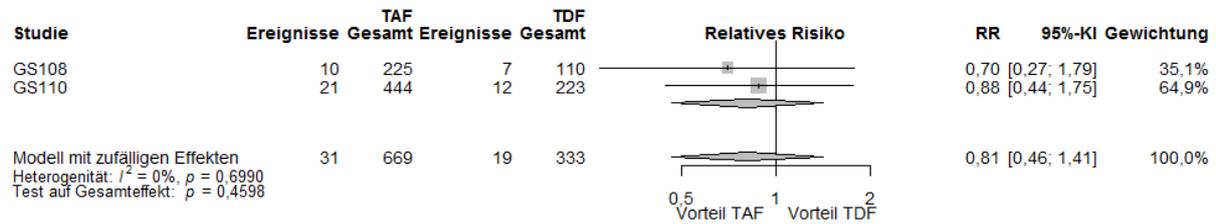
Untersuchungen (SOC)

Abbildung 15: Meta-Analyse für Untersuchungen (SOC) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Bei homogener Datenlage zeigt sich bei oral antiviral nicht-vorbehandelten Patienten bezüglich des Anteils der Patienten mit unerwünschten Ereignissen aus der SOC Untersuchungen weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Meta-Analyse: RR [95%-KI]: 0,81 [0,46; 1,41], $p=0,4598$). Somit ist ein höherer oder geringerer Schaden von TAF im Vergleich zu TDF für diesen Endpunkt nicht belegt.

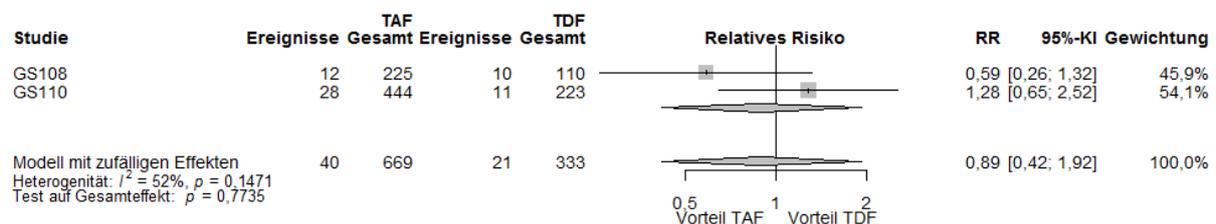
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)

Abbildung 16: Meta-Analyse für Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Bei heterogener Datenlage ($p=0,1471$; $I^2=52\%$) zeigt sich bei oral antiviral nicht-vorbehandelten Patienten bezüglich des Anteils der Patienten mit unerwünschten Ereignissen aus der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Meta-Analyse: RR [95%-KI]: 0,89 [0,42; 1,92], $p=0,7735$). Somit ist ein höherer oder geringerer Schaden von TAF im Vergleich zu TDF für diesen Endpunkt nicht belegt.

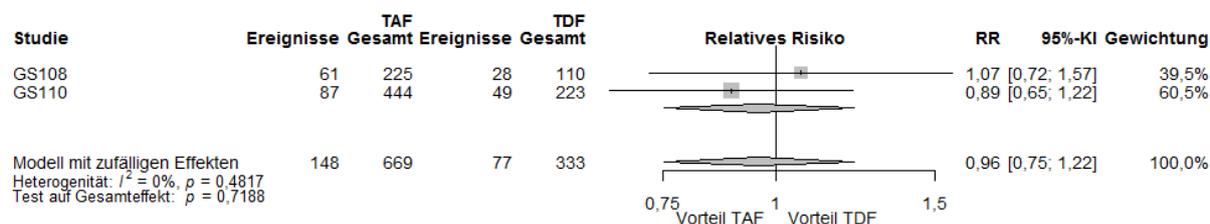
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)

Abbildung 17: Meta-Analyse für Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Bei homogener Datenlage zeigt sich bei oral antiviral nicht-vorbehandelten Patienten bezüglich des Anteils der Patienten mit unerwünschten Ereignissen aus der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Meta-Analyse: RR [95%-KI]: 0,96 [0,75; 1,22], $p=0,7188$). Somit ist ein höherer oder geringerer Schaden von TAF im Vergleich zu TDF für diesen Endpunkt nicht belegt.

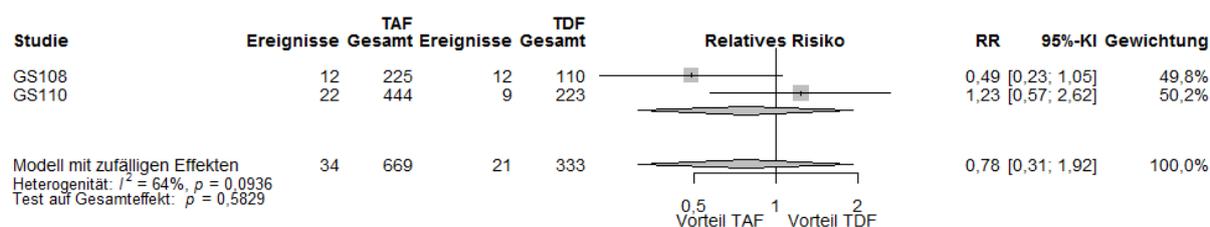
Arthralgie (PT)

Abbildung 18: Meta-Analyse für Arthralgie (PT) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Bei substanziell heterogener Datenlage ($p=0,0936$; $I^2=64\%$) zeigt sich bei oral antiviral nicht-vorbehandelten Patienten bezüglich des Anteils der Patienten mit Arthralgie (PT) weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Meta-Analyse: RR [95%-KI]: 0,78 [0,31; 1,92], $p=0,5829$). Somit ist ein höherer oder geringerer Schaden von TAF im Vergleich zu TDF für diesen Endpunkt nicht belegt.

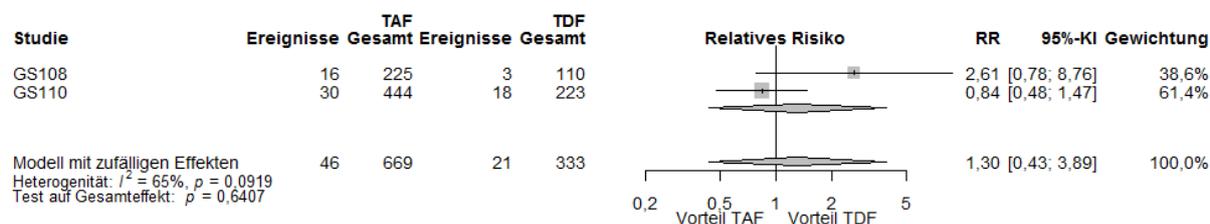
Rückenschmerzen (PT)

Abbildung 19: Meta-Analyse für Rückenschmerzen (PT) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Bei substanziell heterogener Datenlage ($p=0,0919$; $I^2=65\%$) zeigt sich bei oral antiviral nicht-vorbehandelten Patienten bezüglich des Anteils der Patienten mit Rückenschmerzen (PT) weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Meta-Analyse: RR [95%-KI]: 1,30 [0,43; 3,89], $p=0,6407$). Somit ist ein höherer oder geringerer Schaden von TAF im Vergleich zu TDF für diesen Endpunkt nicht belegt.

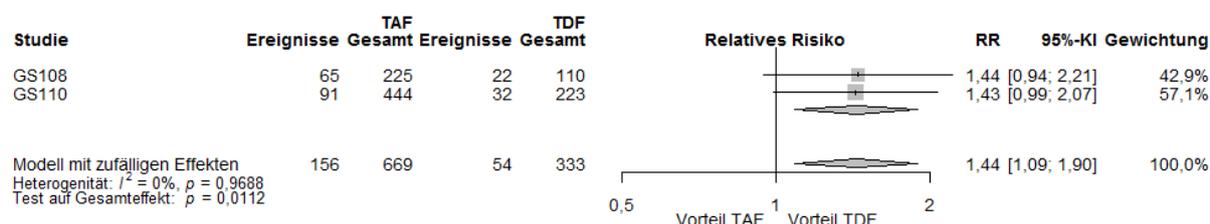
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)

Abbildung 20: Meta-Analyse für Erkrankungen des Nervensystems (SOC) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Bei homogener Datenlage zeigt sich bei oral antiviral nicht-vorbehandelten Patienten bezüglich des Anteils der Patienten mit unerwünschten Ereignissen aus der SOC Erkrankungen des Nervensystems in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von TAF (Meta-Analyse: RR [95%-KI]: 1,44 [1,09; 1,90], $p=0,0112$). Unter Berücksichtigung des Schweregrads der betrachteten Nebenwirkung (nicht schwere/nicht schwerwiegende Nebenwirkung) – der überwiegende Teil der Patienten hatte Kopfschmerzen vom Grad 1 oder 2 – und der Kriterien des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens ist dieser Unterschied in seinem Ausmaß als

nicht klinisch relevant einzustufen. Demzufolge ist für diesen Endpunkt kein Schaden abzuleiten.

Kopfschmerzen (PT)

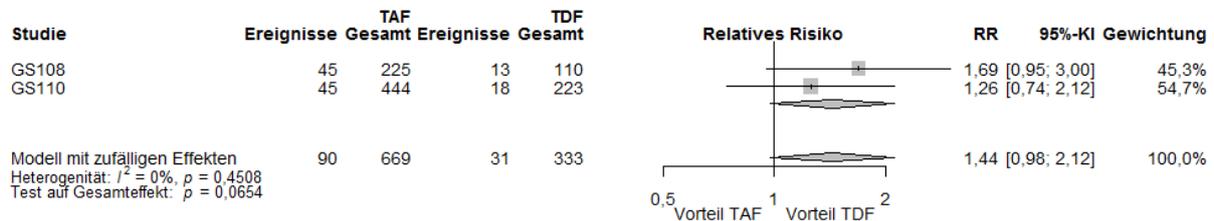


Abbildung 21: Meta-Analyse für Kopfschmerzen (PT) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Bei homogener Datenlage zeigt sich bei oral antiviral nicht-vorbehandelten Patienten bezüglich des Anteils der Patienten mit Kopfschmerzen (PT) weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Meta-Analyse: RR [95%-KI]: 1,44 [0,98; 2,12], $p=0,0654$). Somit ist ein höherer oder geringerer Schaden von TAF im Vergleich zu TDF für diesen Endpunkt nicht belegt.

Psychiatrische Erkrankungen (SOC)

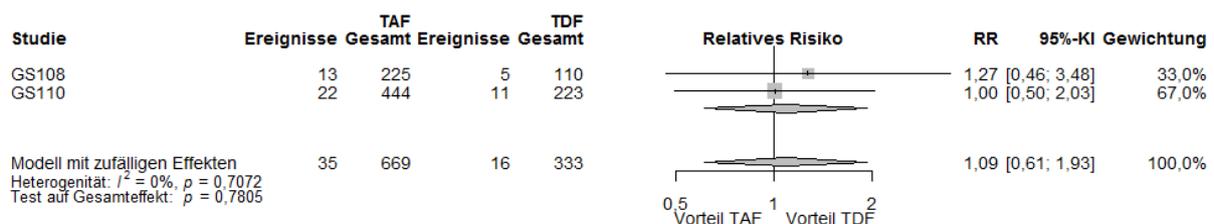


Abbildung 22: Meta-Analyse für Psychiatrische Erkrankungen (SOC) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Bei homogener Datenlage zeigt sich bei oral antiviral nicht-vorbehandelten Patienten bezüglich des Anteils der Patienten mit unerwünschten Ereignissen aus der SOC Psychiatrische Erkrankungen weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Meta-Analyse: RR [95%-KI]: 1,09 [0,61; 1,93], $p=0,7805$). Somit ist ein höherer oder geringerer Schaden von TAF im Vergleich zu TDF für diesen Endpunkt nicht belegt.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC)

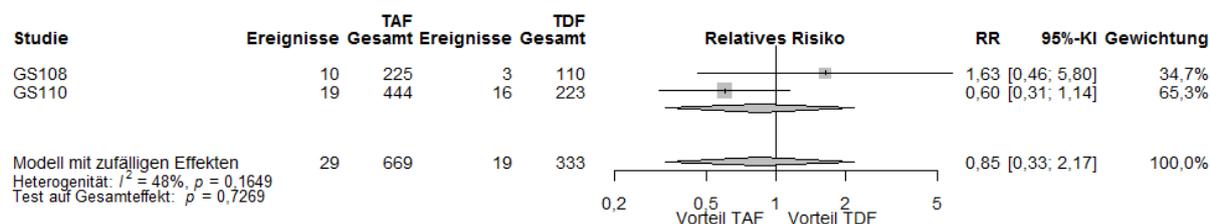


Abbildung 23: Meta-Analyse für Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Bei mäßig heterogener Datenlage ($p=0,1649$; $I^2=48\%$) zeigt sich bei oral antiviral nicht-vorbehandelten Patienten bezüglich des Anteils der Patienten mit unerwünschten Ereignissen aus der SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Meta-Analyse: RR [95%-KI]: 0,85 [0,33; 2,17], $p=0,7269$). Somit ist ein höherer oder geringerer Schaden von TAF im Vergleich zu TDF für diesen Endpunkt nicht belegt.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)

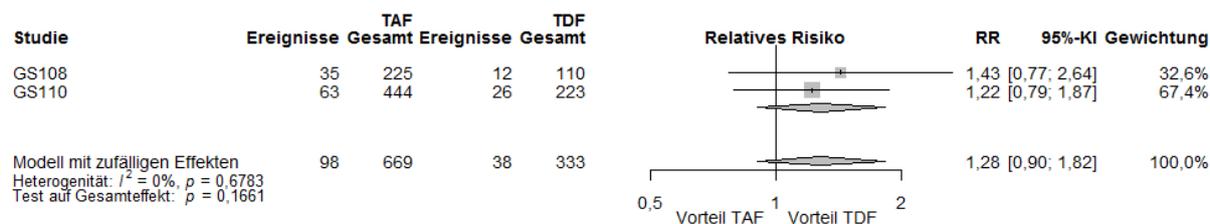


Abbildung 24: Meta-Analyse für Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Bei homogener Datenlage zeigt sich bei oral antiviral nicht-vorbehandelten Patienten bezüglich des Anteils der Patienten mit unerwünschten Ereignissen aus der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Meta-Analyse: RR [95%-KI]: 1,28 [0,90; 1,82], $p=0,1661$). Somit ist ein höherer oder geringerer Schaden von TAF im Vergleich zu TDF für diesen Endpunkt nicht belegt.

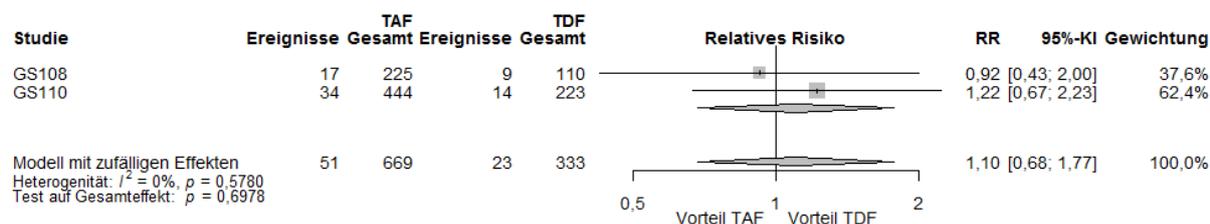
Husten (PT)

Abbildung 25: Meta-Analyse für Husten (PT) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Bei homogener Datenlage zeigt sich bei oral antiviral nicht-vorbehandelten Patienten bezüglich des Anteils der Patienten mit Husten (PT) weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Meta-Analyse: RR [95%-KI]: 1,10 [0,68; 1,77], $p=0,6978$). Somit ist ein höherer oder geringerer Schaden von TAF im Vergleich zu TDF für diesen Endpunkt nicht belegt.

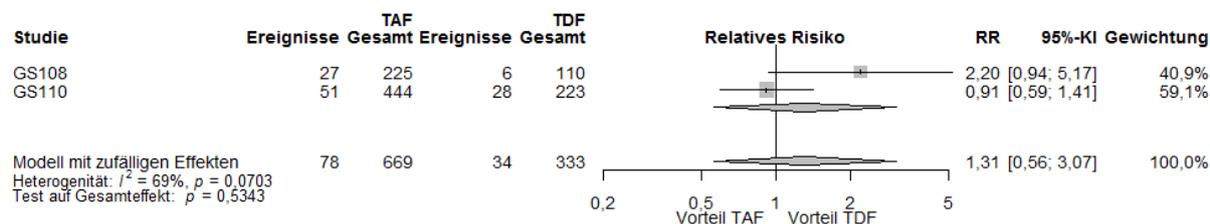
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)

Abbildung 26: Meta-Analyse für Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Bei substantiell heterogener Datenlage ($p=0,0703$; $I^2=69\%$) zeigt sich bei oral antiviral nicht-vorbehandelten Patienten bezüglich des Anteils der Patienten mit unerwünschten Ereignissen aus der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Meta-Analyse: RR [95%-KI]: 1,31 [0,56; 3,07], $p=0,5343$). Somit ist ein höherer oder geringerer Schaden von TAF im Vergleich zu TDF für diesen Endpunkt nicht belegt.

2.1.2 Oral antiviral vorbehandelte Patienten

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)

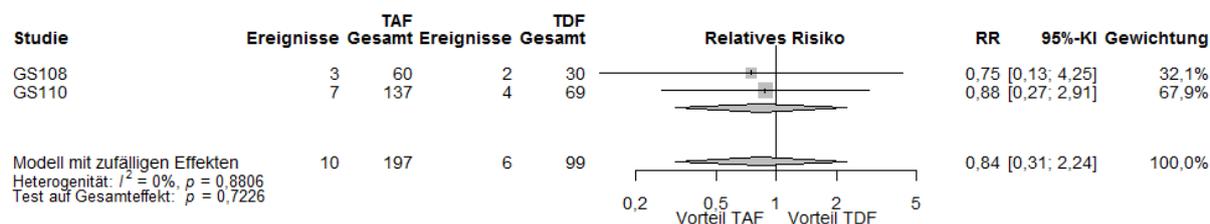


Abbildung 27: Meta-Analyse für Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Bei homogener Datenlage zeigt sich bei oral antiviral vorbehandelten Patienten bezüglich des Anteils der Patienten mit unerwünschten Ereignissen aus der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Meta-Analyse: RR [95%-KI]: 0,84 [0,31; 2,24], $p=0,7226$). Somit ist ein höherer oder geringerer Schaden von TAF im Vergleich zu TDF für diesen Endpunkt nicht belegt.

Anämie (PT)

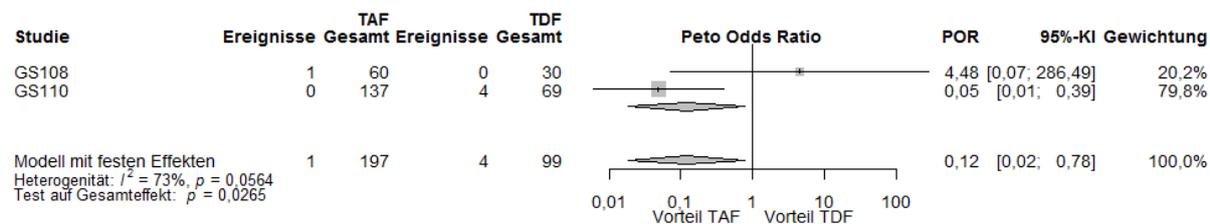


Abbildung 28: Meta-Analyse für Anämie (PT) aus RCT; TAF versus TDF (POR, FEM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)

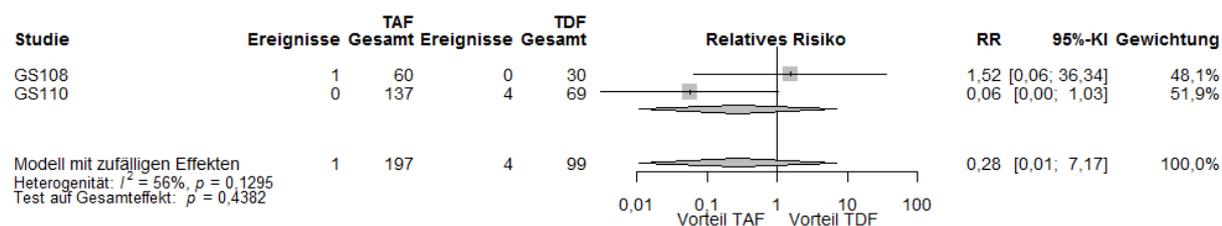


Abbildung 29: Meta-Analyse für Anämie (PT) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Bei substanziell heterogener Datenlage ($p=0,0564$; $I^2=73\%$) zeigt sich bei oral antiviral vorbehandelten Patienten bezüglich des Anteils der Patienten mit Anämie (PT) bei Betrachtung des POR kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Aufgrund der signifikanten Heterogenität müssen die Studien jedoch separat betrachtet werden. Dabei zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von TAF in Studie GS110 (POR [95%-KI]: 0,05 [0,01; 0,39], $p=0,0045$), während in Studie GS108 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vorlag. Hinsichtlich des RR zeigt sich weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Augenerkrankungen (SOC)

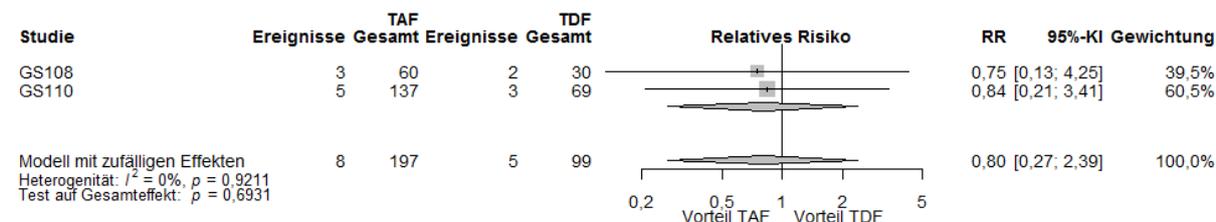


Abbildung 30: Meta-Analyse für Augenerkrankungen (SOC) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Bei homogener Datenlage zeigt sich bei oral antiviral vorbehandelten Patienten bezüglich des Anteils der Patienten mit unerwünschten Ereignissen aus der SOC Augenerkrankungen weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Meta-Analyse: RR [95%-KI]: 0,80 [0,27; 2,39], $p=0,6931$). Somit ist ein höherer oder geringerer Schaden von TAF im Vergleich zu TDF für diesen Endpunkt nicht belegt.

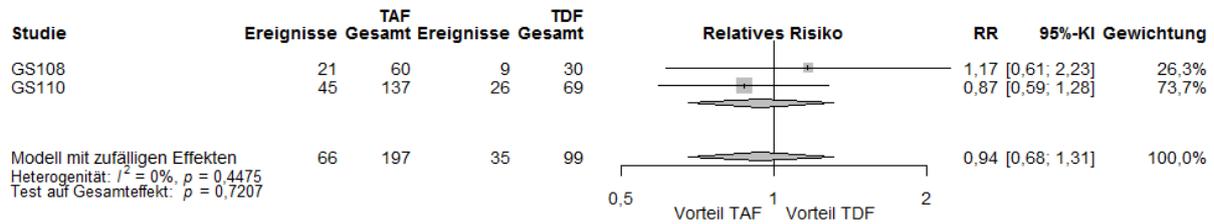
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)

Abbildung 31: Meta-Analyse für Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Bei homogener Datenlage zeigt sich bei oral antiviral vorbehandelten Patienten bezüglich des Anteils der Patienten mit unerwünschten Ereignissen aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Meta-Analyse: RR [95%-KI]: 0,94 [0,68; 1,31], $p=0,7207$). Somit ist ein höherer oder geringerer Schaden von TAF im Vergleich zu TDF für diesen Endpunkt nicht belegt.

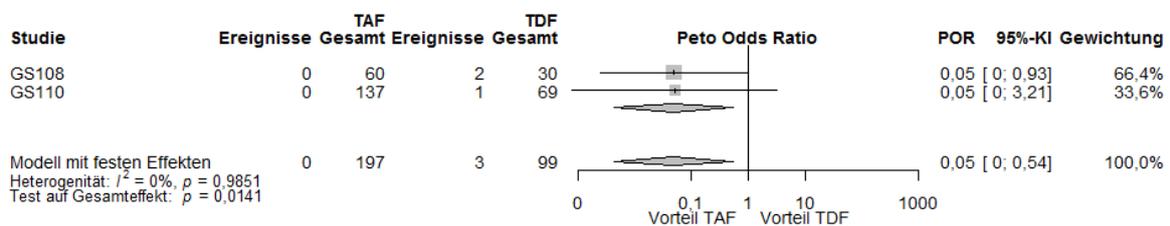
Zahnschmerzen (PT)

Abbildung 32: Meta-Analyse für Zahnschmerzen (PT) aus RCT; TAF versus TDF (POR, FEM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)

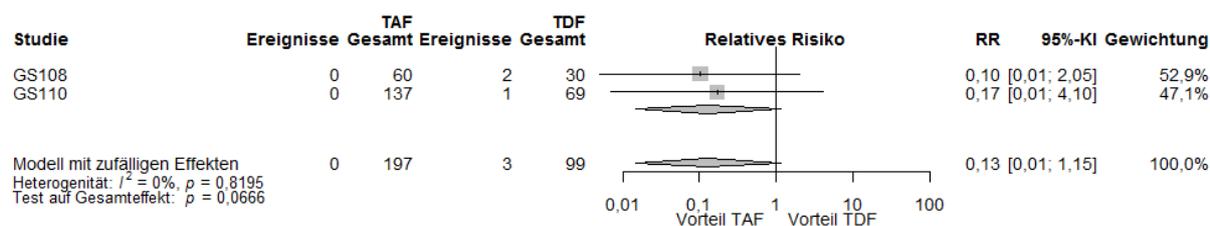


Abbildung 33: Meta-Analyse für Zahnschmerzen (PT) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Bei Verwendung des POR als Effektmaß ist der Unterschied sowohl in Studie GS108 (POR [95%-KI]: 0,05 [0,00; 0,93], $p=0,0443$), als auch in der Meta-Analyse statistisch signifikant (Meta-Analyse: POR [95%-KI]: 0,05 [0,00; 0,54], $p=0,0141$) zugunsten von TAF, beide Effektschätzer zeigen deutlich in die Richtung eines Vorteils von TAF. Auch hinsichtlich des RR zeigen die Effektschätzer beider Studien deutlich in die Richtung eines Vorteils von TAF. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist hier jedoch nicht statistisch signifikant.

Diarrhö (PT)

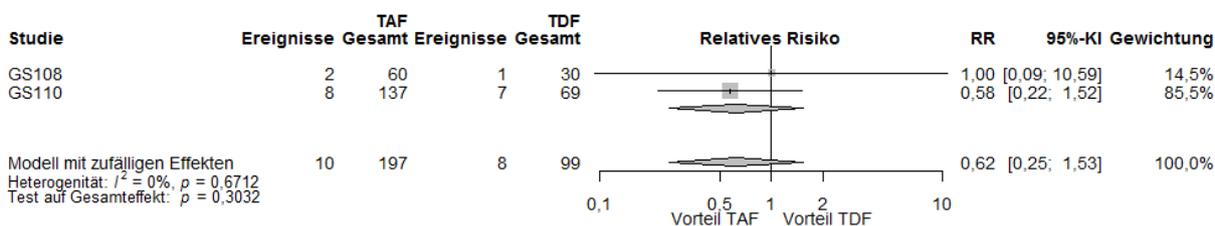


Abbildung 34: Meta-Analyse für Diarrhö (PT) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Bei homogener Datenlage zeigt sich bei oral antiviral vorbehandelten Patienten bezüglich des Anteils der Patienten mit Diarrhö (PT) weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Meta-Analyse: RR [95%-KI]: 0,62 [0,25; 1,53], $p=0,3032$). Somit ist ein höherer oder geringerer Schaden von TAF im Vergleich zu TDF für diesen Endpunkt nicht belegt.

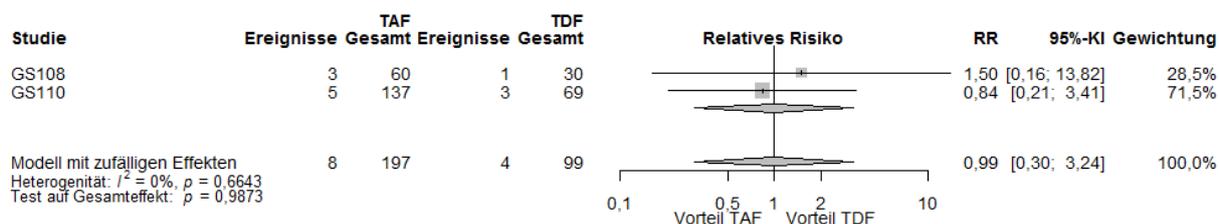
Dyspepsie (PT)

Abbildung 35: Meta-Analyse für Dyspepsie (PT) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Bei homogener Datenlage zeigt sich bei oral antiviral vorbehandelten Patienten bezüglich des Anteils der Patienten mit Dyspepsie (PT) weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Meta-Analyse: RR [95%-KI]: 0,99 [0,30; 3,24], $p=0,9873$). Somit ist ein höherer oder geringerer Schaden von TAF im Vergleich zu TDF für diesen Endpunkt nicht belegt.

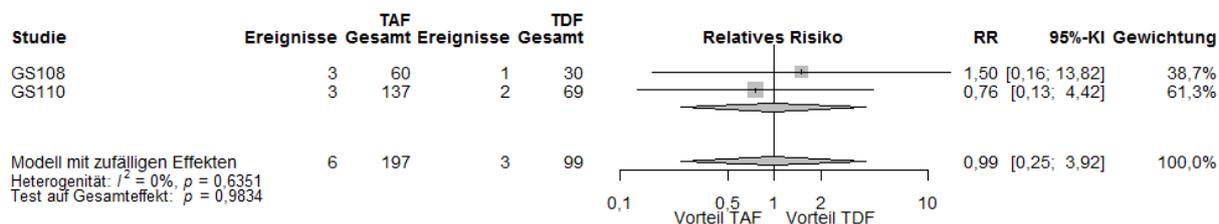
Abdominale Distension (PT)

Abbildung 36: Meta-Analyse für Abdominale Distension (PT) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Bei homogener Datenlage zeigt sich bei oral antiviral vorbehandelten Patienten bezüglich des Anteils der Patienten mit Abdominaler Distension (PT) weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Meta-Analyse: RR [95%-KI]: 0,99 [0,25; 3,92], $p=0,9834$). Somit ist ein höherer oder geringerer Schaden von TAF im Vergleich zu TDF für diesen Endpunkt nicht belegt.

Oberbauchschmerzen (PT)

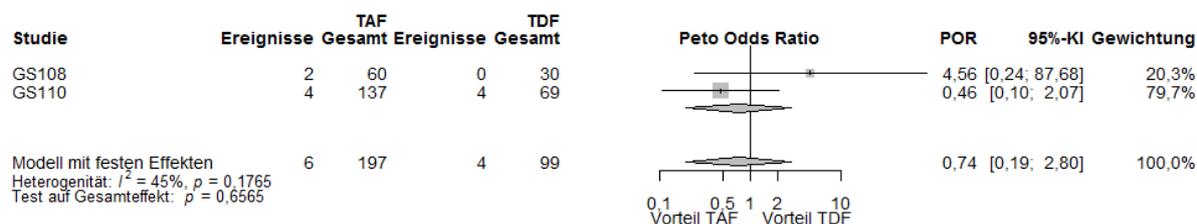


Abbildung 37: Meta-Analyse für Oberbauchschmerzen (PT) aus RCT; TAF versus TDF (POR, FEM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)

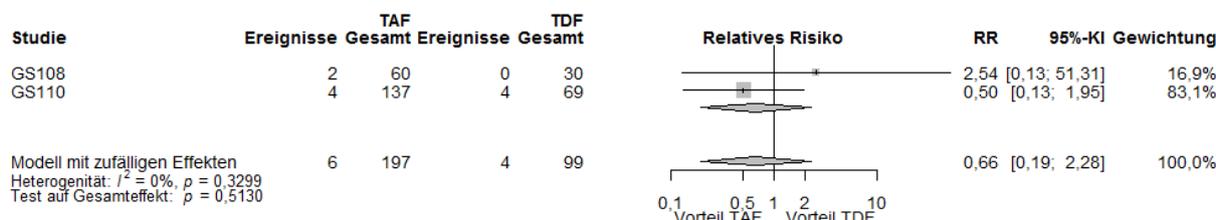


Abbildung 38: Meta-Analyse für Oberbauchschmerzen (PT) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Bei Verwendung des POR als Effektmaß zeigt sich bei mäßiger Heterogenität ($p=0,1765$; $I^2=45\%$) zwischen den Studien weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Meta-Analyse: POR [95%-KI]: 0,74 [0,19; 2,80], $p=0,6565$). Das POR erscheint vor dem Hintergrund niedriger Ereignisrate das geeignete Effektmaß. Anhand des RR zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Somit ist ein höherer oder geringerer Schaden von TAF im Vergleich zu TDF für diesen Endpunkt nicht belegt.

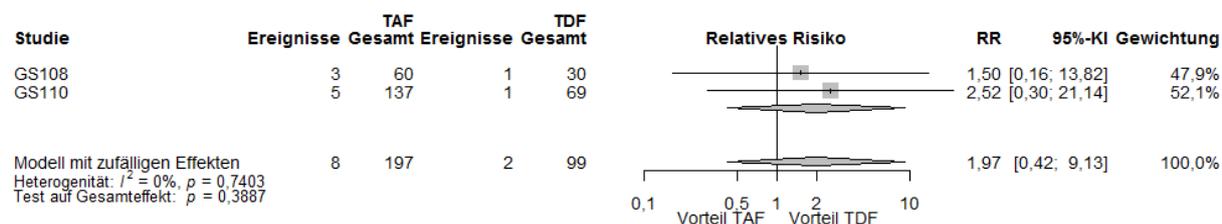
Bauchschmerzen (PT)

Abbildung 39: Meta-Analyse für Bauchschmerzen (PT) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Bei homogener Datenlage zeigt sich bei oral antiviral vorbehandelten Patienten bezüglich des Anteils der Patienten mit Bauchschmerzen (PT) weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Meta-Analyse: RR [95%-KI]: 1,97 [0,42; 9,13], $p=0,3887$). Somit ist ein höherer oder geringerer Schaden von TAF im Vergleich zu TDF für diesen Endpunkt nicht belegt.

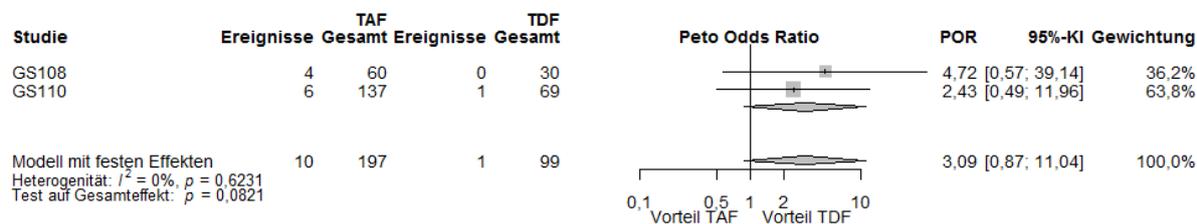
Konstipation (PT)

Abbildung 40: Meta-Analyse für Konstipation (PT) aus RCT; TAF versus TDF (POR, FEM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)

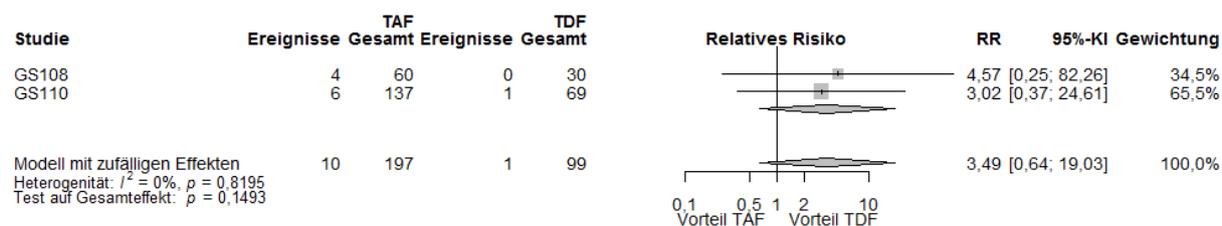


Abbildung 41: Meta-Analyse für Konstipation (PT) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Bei Verwendung des POR als Effektmaß zeigt sich bei homogener Datenlage zwischen den Studien weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Meta-Analyse: POR [95%-KI]: 3,09 [0,87; 11,04], $p=0,0821$). Das POR erscheint vor dem Hintergrund niedriger Ereignisrate das geeignete Effektmaß. Auch hinsichtlich des RR besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Somit ist ein höherer oder geringerer Schaden von TAF im Vergleich zu TDF für diesen Endpunkt nicht belegt.

Hämorrhoiden (PT)

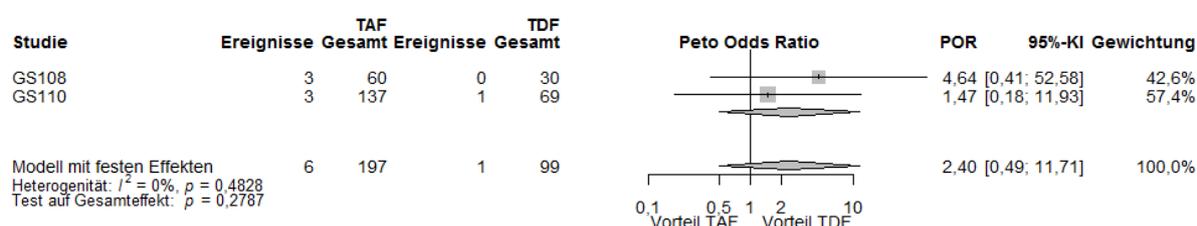


Abbildung 42: Meta-Analyse für Hämorrhoiden (PT) aus RCT; TAF versus TDF (POR, FEM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)

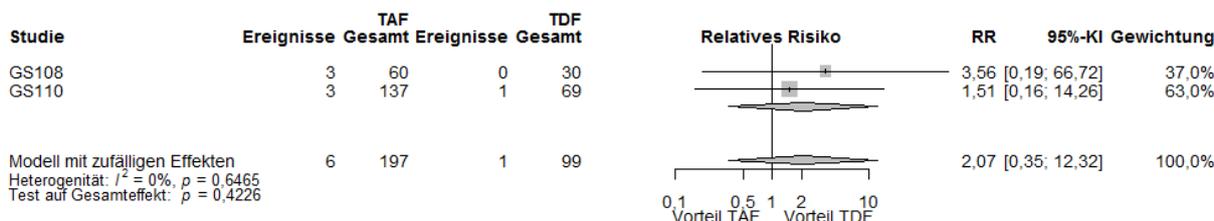


Abbildung 43: Meta-Analyse für Hämorrhoiden (PT) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Bei Verwendung des POR als Effektmaß zeigt sich bei homogener Datenlage zwischen den Studien weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Meta-Analyse: POR [95%-KI]: 2,40 [0,49; 11,71], $p=0,2787$). Das POR erscheint vor dem Hintergrund niedriger Ereignisrate das geeignete Effektmaß. Auch hinsichtlich des RR zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Somit ist ein höherer oder geringerer Schaden von TAF im Vergleich zu TDF für diesen Endpunkt nicht belegt.

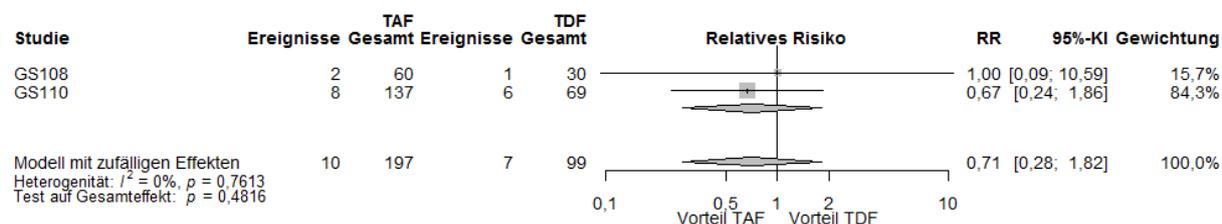
Übelkeit (PT)

Abbildung 44: Meta-Analyse für Übelkeit (PT) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Bei homogener Datenlage zeigt sich bei oral antiviral vorbehandelten Patienten bezüglich des Anteils der Patienten mit Übelkeit (PT) weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Meta-Analyse: RR [95%-KI]: 0,71 [0,28; 1,82], $p=0,4816$). Somit ist ein höherer oder geringerer Schaden von TAF im Vergleich zu TDF für diesen Endpunkt nicht belegt.

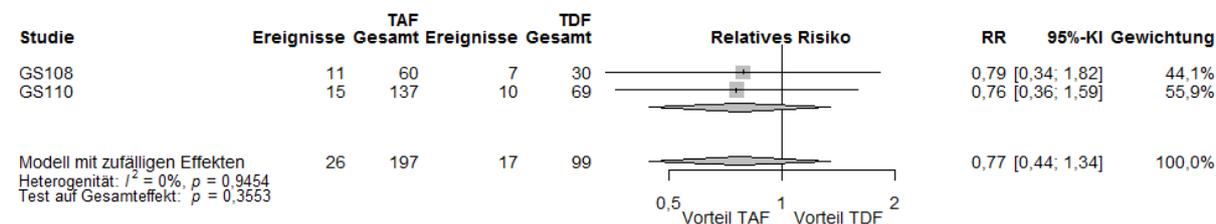
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)

Abbildung 45: Meta-Analyse für Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Bei homogener Datenlage zeigt sich bei oral antiviral vorbehandelten Patienten bezüglich des Anteils der Patienten mit unerwünschten Ereignissen aus der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Meta-Analyse: RR [95%-KI]: 0,77 [0,44; 1,34], $p=0,3553$). Somit ist ein höherer oder geringerer Schaden von TAF im Vergleich zu TDF für diesen Endpunkt nicht belegt.

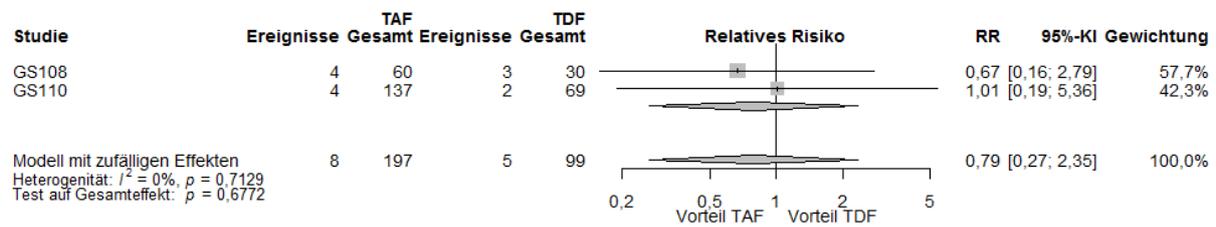
Müdigkeit (PT)

Abbildung 46: Meta-Analyse für Müdigkeit (PT) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Bei homogener Datenlage zeigt sich bei oral antiviral vorbehandelten Patienten bezüglich des Anteils der Patienten mit Müdigkeit (PT) weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Meta-Analyse: RR [95%-KI]: 0,79 [0,27; 2,35], $p=0,6772$). Somit ist ein höherer oder geringerer Schaden von TAF im Vergleich zu TDF für diesen Endpunkt nicht belegt.

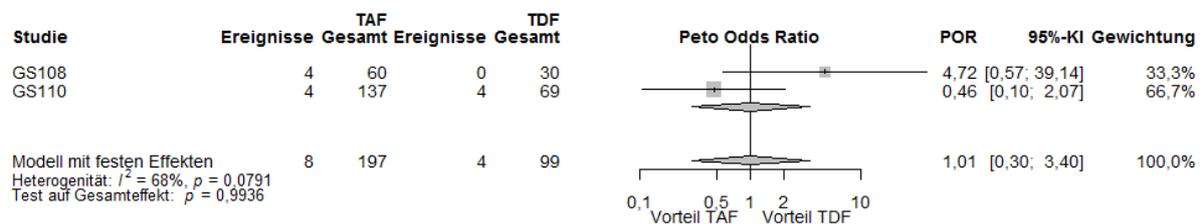
Pyrexie (PT)

Abbildung 47: Meta-Analyse für Pyrexie (PT) aus RCT; TAF versus TDF (POR, FEM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)

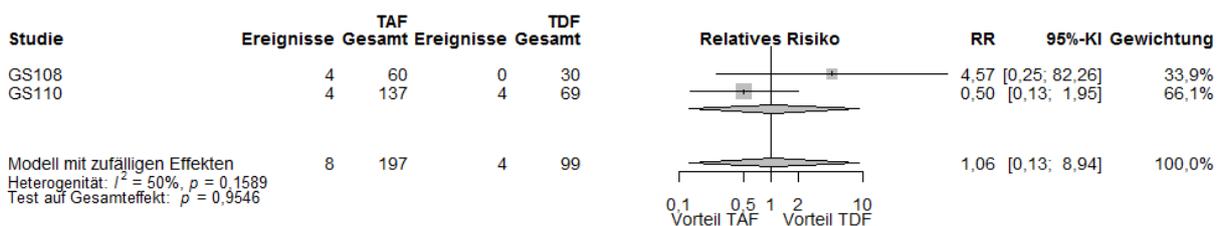


Abbildung 48: Meta-Analyse für Pyrexie (PT) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Bei Verwendung des POR als Effektmaß zeigt sich bei substanzieller Heterogenität ($p=0,0791$; $I^2=68\%$) zwischen den Studien weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Meta-Analyse: POR [95%-KI]: 1,01 [0,30; 3,40], $p=0,9936$). Das POR erscheint vor dem Hintergrund niedriger Ereignisrate das geeignete Effektmaß. Auch hinsichtlich des RR zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Somit ist ein höherer oder geringerer Schaden von TAF im Vergleich zu TDF für diesen Endpunkt nicht belegt.

Leber- und Gallenerkrankungen (SOC)

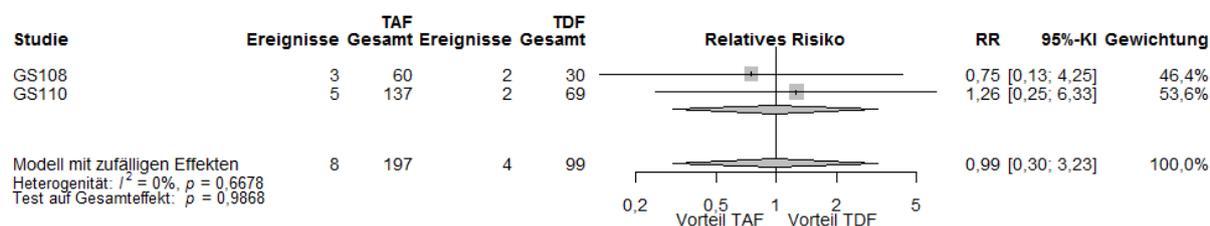


Abbildung 49: Meta-Analyse für Leber- und Gallenerkrankungen (SOC) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Bei homogener Datenlage zeigt sich bei oral antiviral vorbehandelten Patienten bezüglich des Anteils der Patienten mit unerwünschten Ereignissen aus der SOC Leber- und Gallenerkrankungen weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Meta-Analyse: RR [95%-KI]: 0,99 [0,30; 3,23], $p=0,9868$). Somit ist ein höherer oder geringerer Schaden von TAF im Vergleich zu TDF für diesen Endpunkt nicht belegt.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)

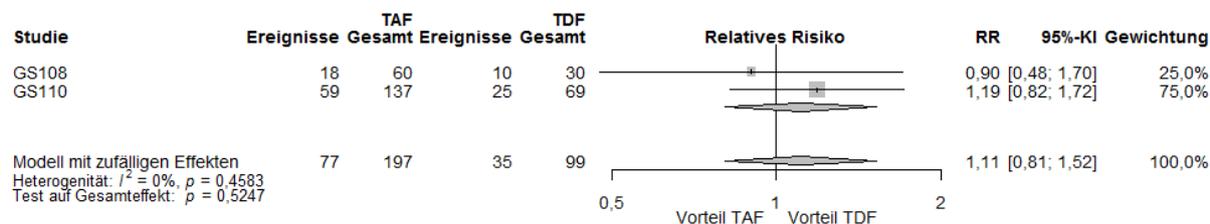


Abbildung 50: Meta-Analyse für Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Bei homogener Datenlage zeigt sich bei oral antiviral vorbehandelten Patienten bezüglich des Anteils der Patienten mit unerwünschten Ereignissen aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Meta-Analyse: RR [95%-KI]: 1,11 [0,81; 1,52], $p=0,5247$). Somit ist ein höherer oder geringerer Schaden von TAF im Vergleich zu TDF für diesen Endpunkt nicht belegt.

Grippe (PT)

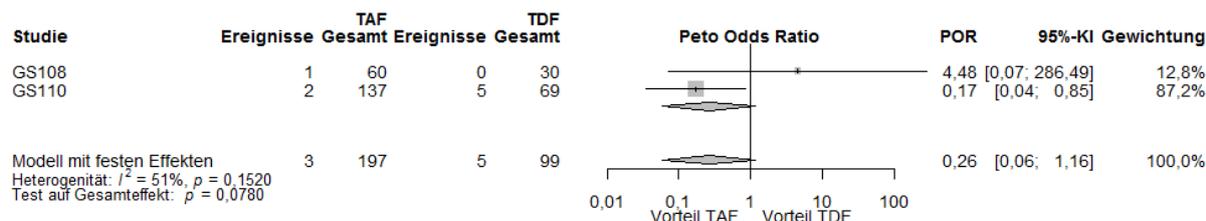


Abbildung 51: Meta-Analyse für Grippe (PT) aus RCT; TAF versus TDF (POR, FEM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)

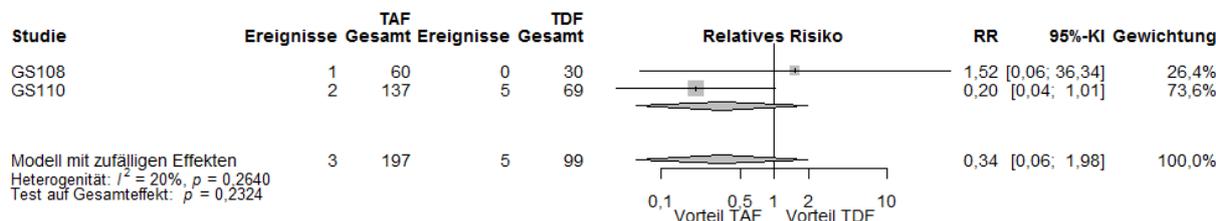


Abbildung 52: Meta-Analyse für Grippe (PT) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Bei Verwendung des POR als Effektmaß zeigt sich bei mäßig heterogener Datenlage ($p=0,1520$; $I^2=51\%$) zwischen den Studien weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Meta-Analyse: POR [95%-KI]: 0,26 [0,06; 1,16], $p=0,0780$). Das POR erscheint vor dem Hintergrund niedriger Ereignisrate das geeignete Effektmaß. Auch hinsichtlich des RR besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Somit ist ein höherer oder geringerer Schaden von TAF im Vergleich zu TDF für diesen Endpunkt nicht belegt.

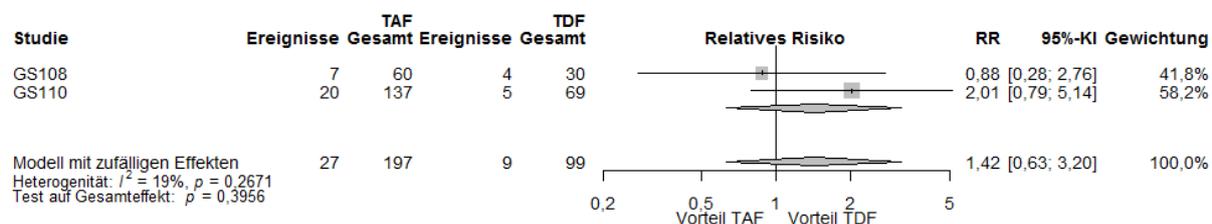
Nasopharyngitis (PT)

Abbildung 53: Meta-Analyse für Nasopharyngitis (PT) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Bei homogener Datenlage zeigt sich bei oral antiviral vorbehandelten Patienten bezüglich des Anteils der Patienten mit Nasopharyngitis (PT) weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Meta-Analyse: RR [95%-KI]: 1,42 [0,63; 3,20], $p=0,3956$). Somit ist ein höherer oder geringerer Schaden von TAF im Vergleich zu TDF für diesen Endpunkt nicht belegt.

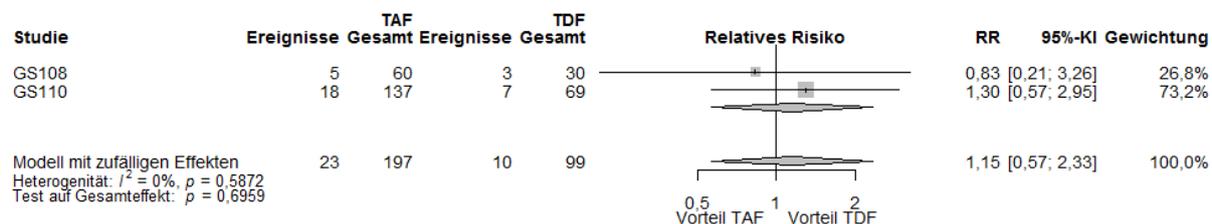
Infektion der oberen Atemwege (PT)

Abbildung 54: Meta-Analyse für Infektion der oberen Atemwege (PT) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Bei homogener Datenlage zeigt sich bei oral antiviral vorbehandelten Patienten bezüglich des Anteils der Patienten mit Infektionen der oberen Atemwege (PT) weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Meta-Analyse: RR [95%-KI]: 1,15 [0,57; 2,33], $p=0,6959$). Somit ist ein höherer oder geringerer Schaden von TAF im Vergleich zu TDF für diesen Endpunkt nicht belegt.

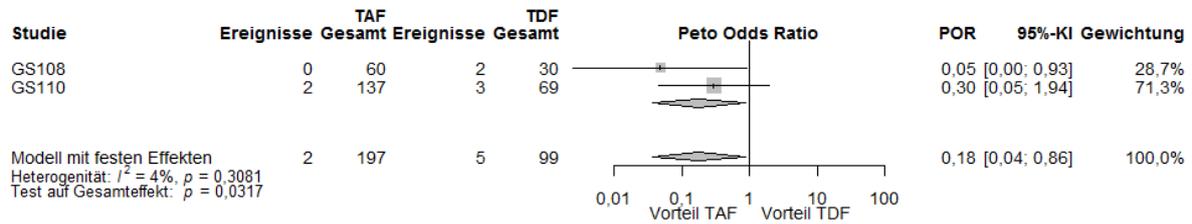
Harnwegsinfektionen (PT)

Abbildung 55: Meta-Analyse für Harnwegsinfektionen (PT) aus RCT; TAF versus TDF (POR, FEM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)

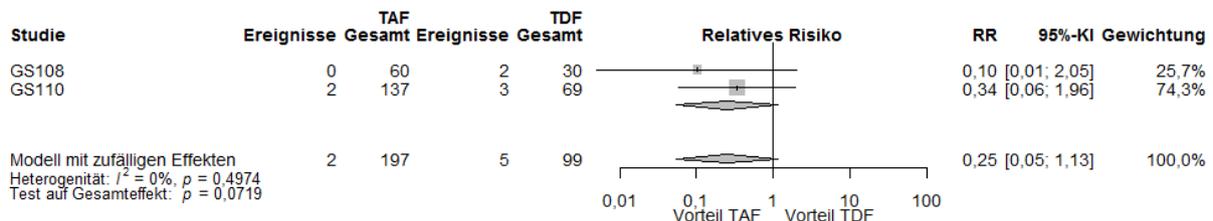


Abbildung 56: Meta-Analyse für Harnwegsinfektionen (PT) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Bei Betrachtung des POR als Effektmaß zeigt sich in der Meta-Analyse bei homogener Datenlage ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von TAF (Meta-Analyse: POR [95%-KI]: 0,18 [0,04; 0,86], $p=0,0317$), beide Effektschätzer zeigen deutlich in die Richtung eines Vorteils von TAF. Auch hinsichtlich des RR zeigen die Effektschätzer beider Studien deutlich in die Richtung eines Vorteils von TAF. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist hier jedoch nicht statistisch signifikant.

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)

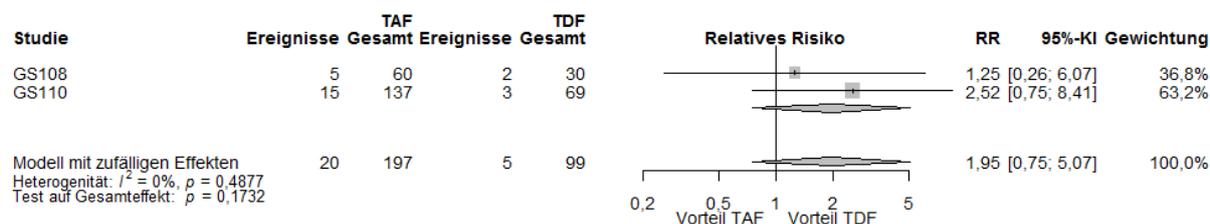


Abbildung 57: Meta-Analyse für Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Bei homogener Datenlage zeigt sich bei oral antiviral vorbehandelten Patienten bezüglich des Anteils der Patienten mit unerwünschten Ereignissen aus der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Meta-Analyse: RR [95%-KI]: 1,95 [0,75; 5,07], $p=0,1732$). Somit ist ein höherer oder geringerer Schaden von TAF im Vergleich zu TDF für diesen Endpunkt nicht belegt.

Untersuchungen (SOC)

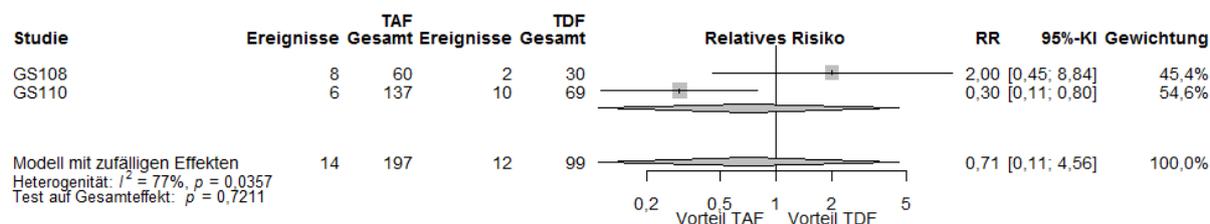


Abbildung 58: Meta-Analyse für Untersuchungen (SOC) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Bei erheblich heterogener Datenlage ($p=0,0357$; $I^2=77\%$) zeigt sich bei oral antiviral vorbehandelten Patienten bezüglich des Anteils der Patienten mit unerwünschten Ereignissen aus der SOC Untersuchungen in Studie GS110 ein statistisch signifikantes Ergebnis (RR [95%-KI]: 0,30 [0,11; 0,797], $p=0,0156$) zugunsten von TAF gegenüber TDF. In Studie GS108 zeigt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Da die SOC jedoch vor allem aus Ereignissen besteht, die auf Laboruntersuchungen basieren, ist die Patientenrelevanz dieses Endpunktes fraglich.

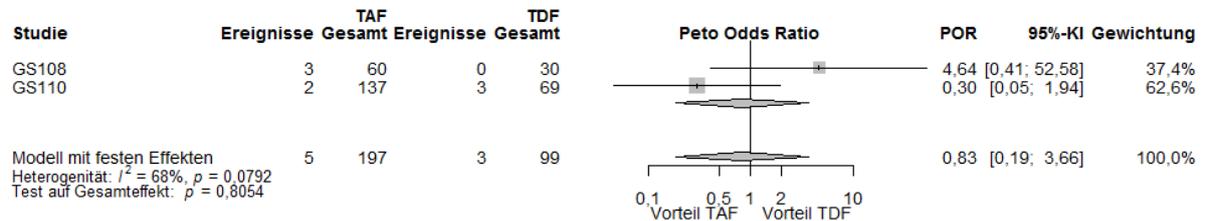
Erhöhte Alaninaminotransferase (PT)

Abbildung 59: Meta-Analyse für erhöhte Alaninaminotransferase (PT) aus RCT; TAF versus TDF (POR, FEM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)

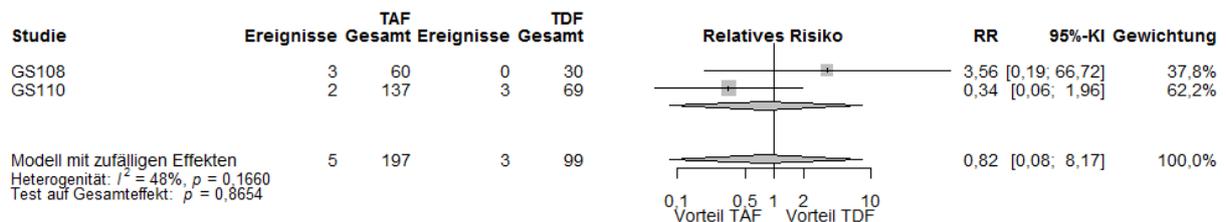


Abbildung 60: Meta-Analyse für erhöhte Alaninaminotransferase (PT) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Bei substantiell heterogener Datenlage ($p=0,0792$; $I^2=68\%$) zeigt sich bei Verwendung des POR als Effektmaß zwischen den Studien weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Meta-Analyse: POR [95%-KI]: 0,83 [0,19; 3,66], $p=0,8054$). Das POR erscheint vor dem Hintergrund niedriger Ereignisrate das geeignete Effektmaß. Auch hinsichtlich des RR zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Somit ist ein höherer oder geringerer Schaden von TAF im Vergleich zu TDF für diesen Endpunkt nicht belegt.

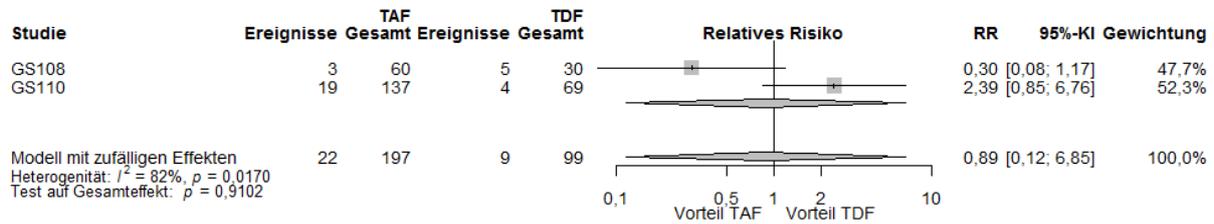
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)

Abbildung 61: Meta-Analyse für Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Bei erheblich heterogener Datenlage ($p=0,0170$; $I^2=82\%$) zeigt sich bei oral antiviral vorbehandelten Patienten bezüglich des Anteils der Patienten mit unerwünschten Ereignissen aus der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Meta-Analyse: RR [95%-KI]: 0,89 [0,12; 6,85], $p=0,9102$). Somit ist ein höherer oder geringerer Schaden von TAF im Vergleich zu TDF für diesen Endpunkt nicht belegt.

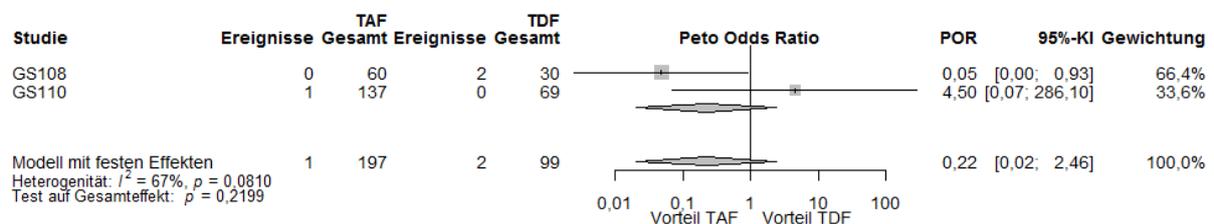
Gicht (PT)

Abbildung 62: Meta-Analyse für Gicht (PT) aus RCT; TAF versus TDF (POR, FEM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)

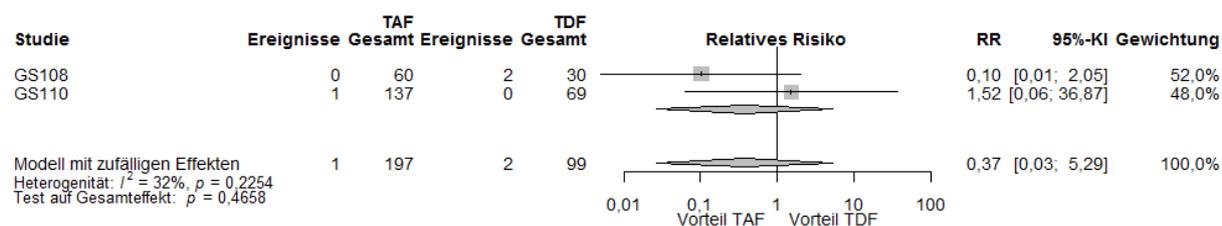


Abbildung 63: Meta-Analyse für Gicht (PT) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Bei Verwendung des POR und bei heterogener Datenlage ($p=0,0810$; $I^2=67\%$) der Meta-Analyse war der Unterschied in Studie GS108 (POR [95%-KI]: 0,05 [0,00; 0,93], $p=0,0443$) statistisch signifikant zugunsten von TAF. In der Meta-Analyse zeigt sich jedoch bei substantieller Heterogenität kein statistisch signifikanter Unterschied (Meta-Analyse: POR [95%-KI]: 0,22 [0,02; 2,46], $p=0,2199$). Auch unter Verwendung des RR besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)

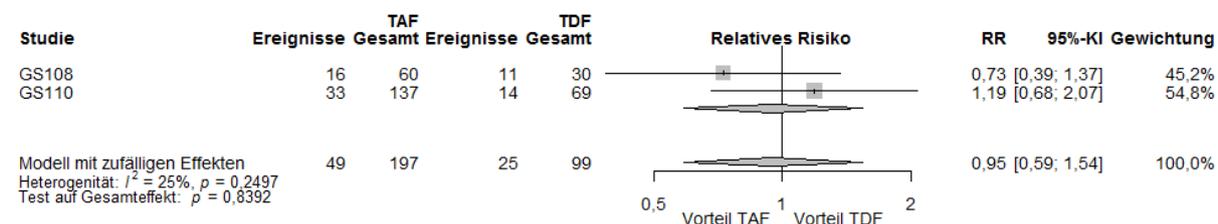


Abbildung 64: Meta-Analyse für Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Bei homogener Datenlage zeigt sich bei oral antiviral vorbehandelten Patienten bezüglich des Anteils der Patienten mit unerwünschten Ereignissen aus der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Meta-Analyse: RR [95%-KI]: 0,95 [0,59; 1,54], $p=0,8392$). Somit ist ein höherer oder geringerer Schaden von TAF im Vergleich zu TDF für diesen Endpunkt nicht belegt.

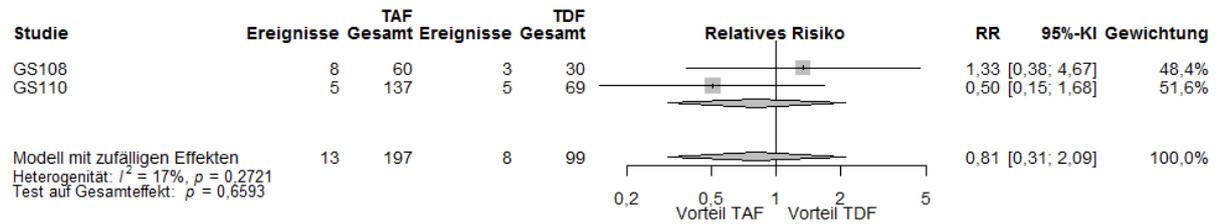
Arthralgie (PT)

Abbildung 65: Meta-Analyse für Arthralgie (PT) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Bei homogener Datenlage zeigt sich bei oral antiviral vorbehandelten Patienten bezüglich des Anteils der Patienten mit Arthralgie (PT) weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Meta-Analyse: RR [95%-KI]: 0,81 [0,31; 2,09], $p=0,6593$). Somit ist ein höherer oder geringerer Schaden von TAF im Vergleich zu TDF für diesen Endpunkt nicht belegt.

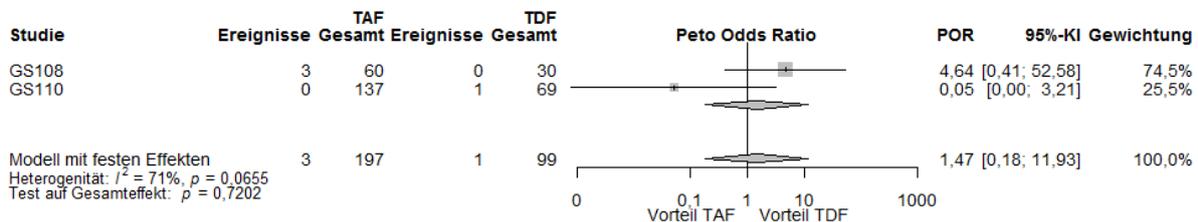
Muskelspasmen (PT)

Abbildung 66: Meta-Analyse für Muskelspasmen (PT) aus RCT; TAF versus TDF (POR, FEM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)

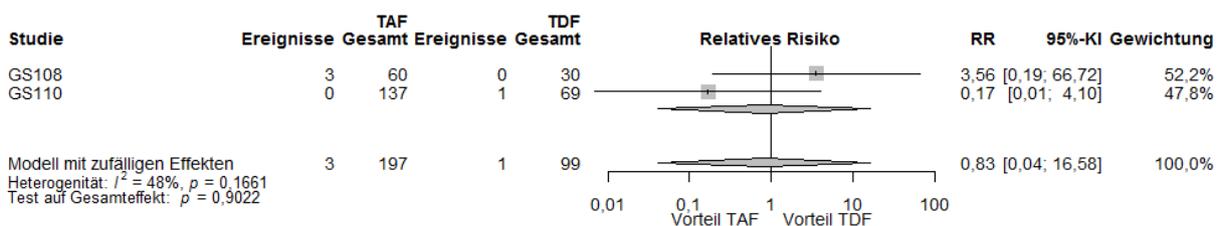


Abbildung 67: Meta-Analyse für Muskelspasmen (PT) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Bei substantiell heterogener Datenlage ($p=0,0655$; $I^2=71\%$) zeigt sich bei Verwendung des POR als Effektmaß zwischen den Studien weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Meta-Analyse: POR [95%-KI]: 1,47 [0,18; 11,93], $p=0,7202$). Das POR erscheint vor dem Hintergrund niedriger Ereignisrate das geeignete Effektmaß. Auch hinsichtlich des RR besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Somit ist ein höherer oder geringerer Schaden von TAF im Vergleich zu TDF für diesen Endpunkt nicht belegt.

Muskelschwäche (PT)

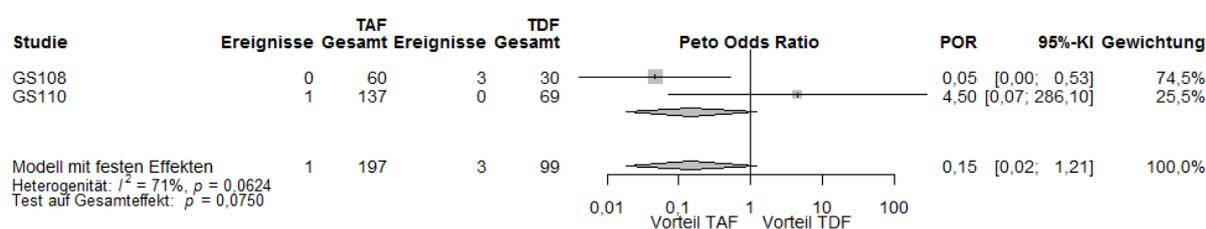


Abbildung 68: Meta-Analyse für Muskelschwäche (PT) aus RCT; TAF versus TDF (POR, FEM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)

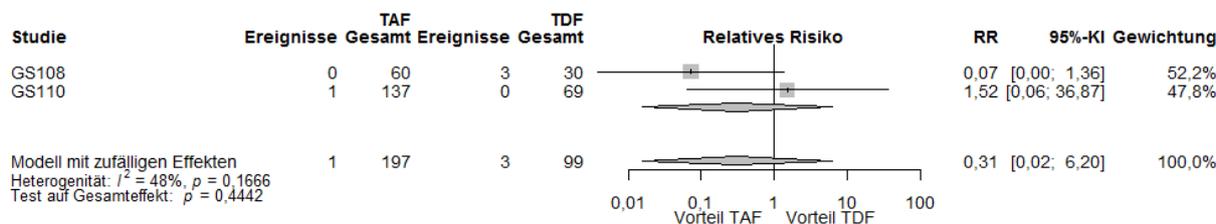


Abbildung 69: Meta-Analyse für Muskelschwäche (PT) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Bei substantiell heterogener Datenlage ($p=0,0624$; $I^2=71\%$) bei Betrachtung des POR und entsprechender separater Betrachtung der Studien zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von TAF in Studie GS108 (POR [95%-KI]: 0,05 [0,00; 0,53], $p=0,0132$). In Studie GS110 besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Das RR zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied.

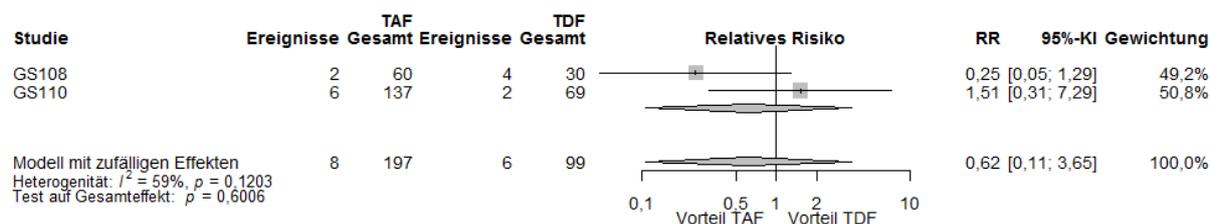
Rückenschmerzen (PT)

Abbildung 70: Meta-Analyse für Rückenschmerzen (PT) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Bei mäßig heterogener Datenlage ($p=0,1203$; $I^2=59\%$) zeigt sich bei oral antiviral vorbehandelten Patienten bezüglich des Anteils der Patienten mit Rückenschmerzen (PT) weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Meta-Analyse: RR [95%-KI]: 0,62 [0,11; 3,65], $p=0,6006$). Somit ist ein höherer oder geringerer Schaden von TAF im Vergleich zu TDF für diesen Endpunkt nicht belegt.

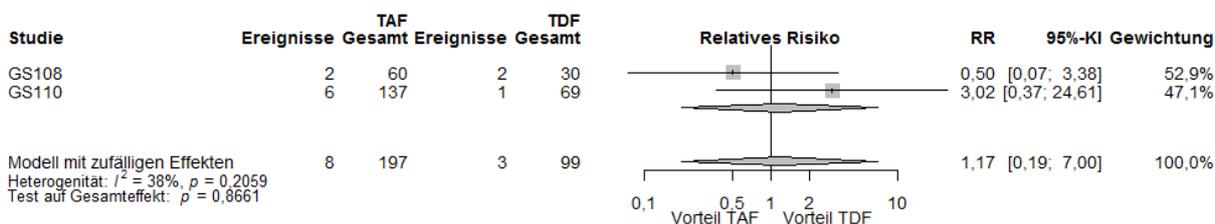
Schmerzen in den Extremitäten (PT)

Abbildung 71: Meta-Analyse für Schmerzen in den Extremitäten (PT) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Bei homogener Datenlage zeigt sich bei oral antiviral vorbehandelten Patienten bezüglich des Anteils der Patienten mit Schmerzen in den Extremitäten (PT) weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Meta-Analyse: RR [95%-KI]: 1,17 [0,19; 7,00], $p=0,8661$). Somit ist ein höherer oder geringerer Schaden von TAF im Vergleich zu TDF für diesen Endpunkt nicht belegt.

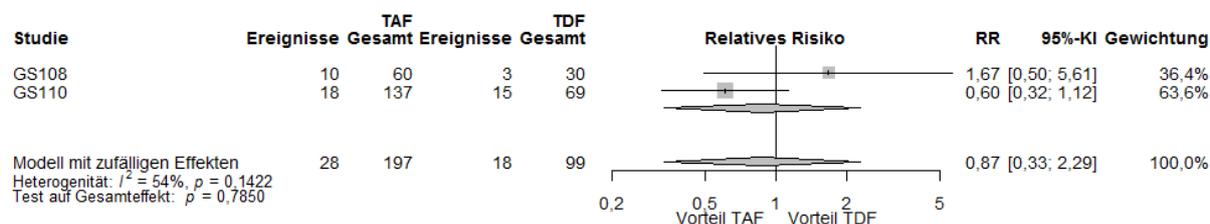
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)

Abbildung 72: Meta-Analyse für Erkrankungen des Nervensystems (SOC) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Bei mäßig heterogener Datenlage ($p=0,1422$; $I^2=54\%$) zeigt sich bei oral antiviral vorbehandelten Patienten bezüglich des Anteils der Patienten mit unerwünschten Ereignissen aus der SOC Erkrankungen des Nervensystems weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Meta-Analyse: RR [95%-KI]: 0,87 [0,33; 2,29], $p=0,7850$). Somit ist ein höherer oder geringerer Schaden von TAF im Vergleich zu TDF für diesen Endpunkt nicht belegt.

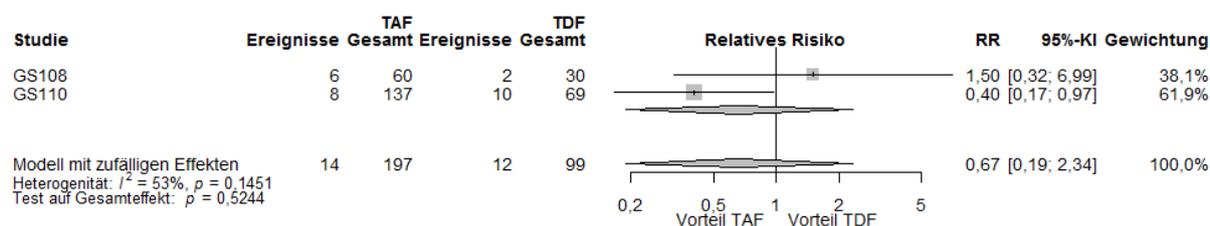
Kopfschmerzen (PT)

Abbildung 73: Meta-Analyse für Kopfschmerzen (PT) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Bei mäßig heterogener Datenlage ($p=0,1451$; $I^2=53\%$) zeigt sich bei oral antiviral vorbehandelten Patienten bezüglich des Anteils der Patienten mit Kopfschmerzen (PT) insgesamt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studien. Bei separater Betrachtung der Studien besteht in Studie GS110 ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von TAF (RR [95%-KI]: 0,40 [0,17; 0,97], $p=0,0437$), welches in Studie GS108 nicht besteht.

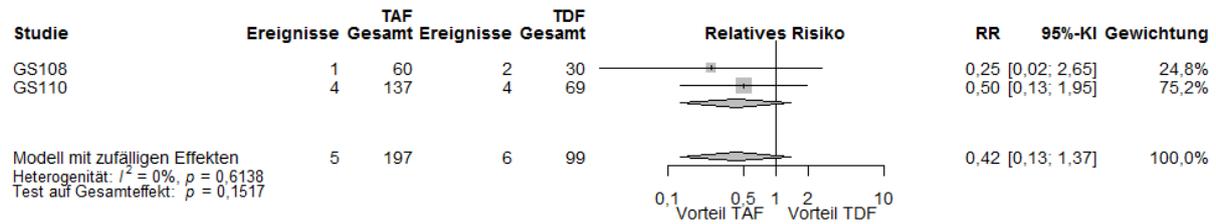
Schwindel (PT)

Abbildung 74: Meta-Analyse für Schwindel (PT) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Bei homogener Datenlage zeigt sich bei oral antiviral vorbehandelten Patienten bezüglich des Anteils der Patienten mit Schwindel (PT) weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Meta-Analyse: RR [95%-KI]: 0,42 [0,13; 1,37], $p=0,1517$). Somit ist ein höherer oder geringerer Schaden von TAF im Vergleich zu TDF für diesen Endpunkt nicht belegt.

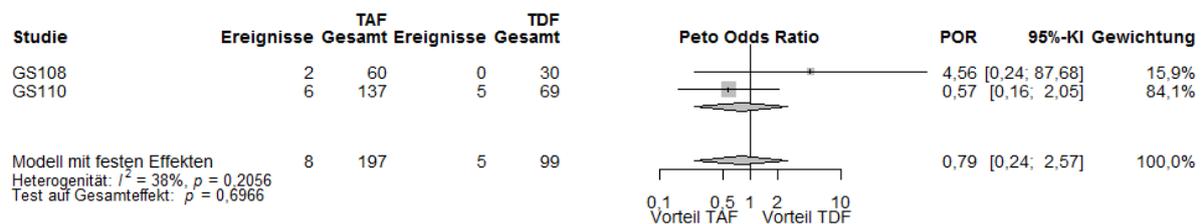
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)

Abbildung 75: Meta-Analyse für Psychiatrische Erkrankungen (SOC) aus RCT; TAF versus TDF (POR, FEM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)

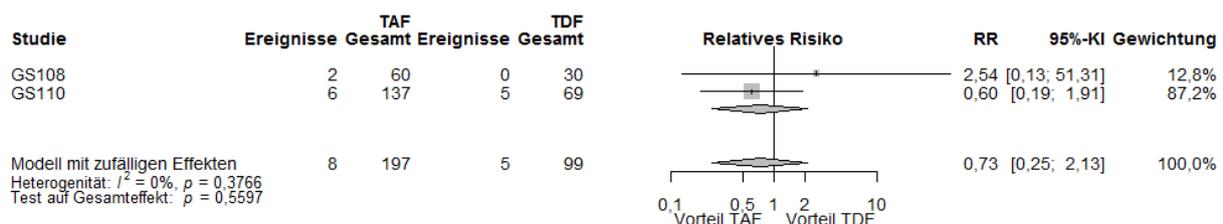


Abbildung 76: Meta-Analyse für Psychiatrische Erkrankungen (SOC) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Auch bei Verwendung des POR als Effektmaß zeigt sich bei homogener Datenlage zwischen den Studien weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Meta-Analyse: POR [95%-KI]: 0,79 [0,24; 2,57], $p=0,6966$). Das POR erscheint vor dem Hintergrund niedriger Ereignisrate das geeignete Effektmaß. Das RR zeigt ähnliche Ergebnisse. Somit ist ein höherer oder geringerer Schaden von TAF im Vergleich zu TDF für diesen Endpunkt nicht belegt.

Harnsteine (PT)

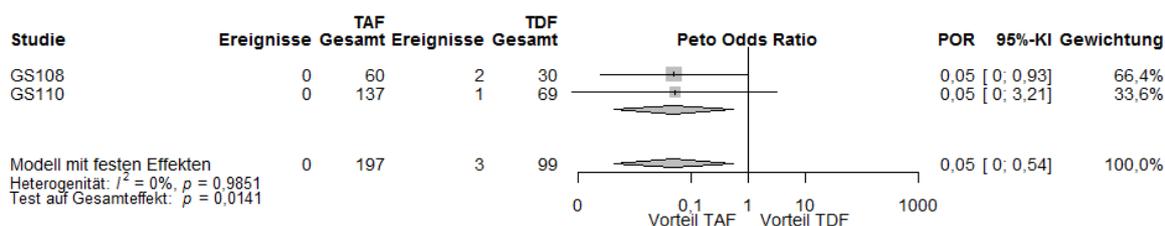


Abbildung 77: Meta-Analyse für Harnsteine (PT) aus RCT; TAF versus TDF (POR, FEM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)

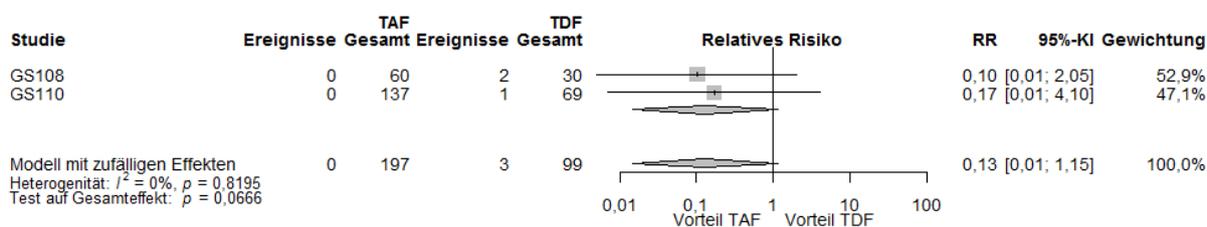


Abbildung 78: Meta-Analyse für Harnsteine (PT) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Bei Verwendung des POR als Effektmaß war der Unterschied sowohl in Studie GS108 (POR [95%-KI]: 0,05 [0,00; 0,93], $p=0,0443$), als auch in der Meta-Analyse statistisch signifikant (Meta-Analyse: POR [95%-KI]: 0,05 [0,00; 0,54], $p=0,0141$) zugunsten von TAF, beide Effektschätzer zeigen deutlich in die Richtung eines Vorteils von TAF. Auch hinsichtlich des RR zeigen die Effektschätzer beider Studien deutlich in die Richtung eines Vorteils von TAF. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist hier jedoch nicht statistisch signifikant.

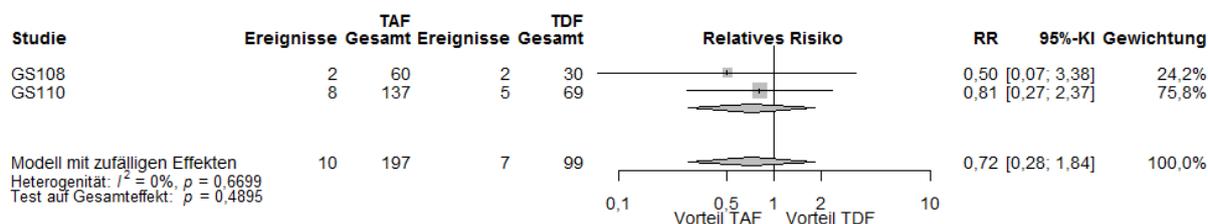
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC)

Abbildung 79: Meta-Analyse für Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Bei homogener Datenlage zeigt sich bei oral antiviral vorbehandelten Patienten bezüglich des Anteils der Patienten mit unerwünschten Ereignissen aus der SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Meta-Analyse: RR [95%-KI]: 0,72 [0,28; 1,84], $p=0,4895$). Somit ist ein höherer oder geringerer Schaden von TAF im Vergleich zu TDF für diesen Endpunkt nicht belegt.

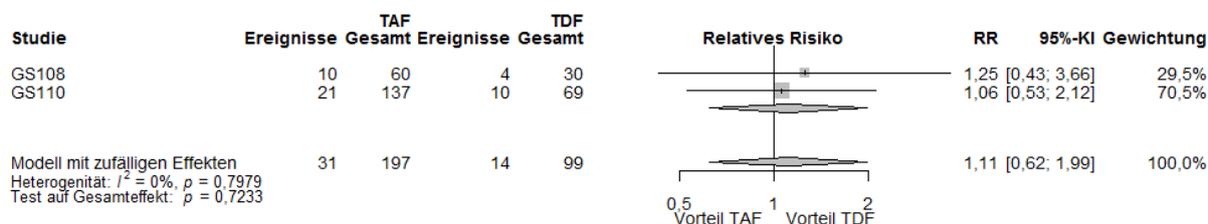
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)

Abbildung 80: Meta-Analyse für Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Bei homogener Datenlage zeigt sich bei oral antiviral vorbehandelten Patienten bezüglich des Anteils der Patienten mit unerwünschten Ereignissen aus der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Meta-Analyse: RR [95%-KI]: 1,11 [0,62; 1,99], $p=0,7233$). Somit ist ein höherer oder geringerer Schaden von TAF im Vergleich zu TDF für diesen Endpunkt nicht belegt.

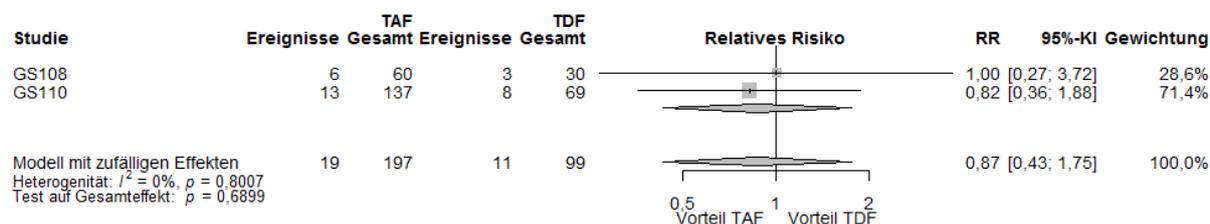
Husten (PT)

Abbildung 81: Meta-Analyse für Husten (PT) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Bei homogener Datenlage zeigt sich bei oral antiviral vorbehandelten Patienten bezüglich des Anteils der Patienten mit Husten (PT) weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Meta-Analyse: RR [95%-KI]: 0,87 [0,43; 1,75], $p=0,6899$). Somit ist ein höherer oder geringerer Schaden von TAF im Vergleich zu TDF für diesen Endpunkt nicht belegt.

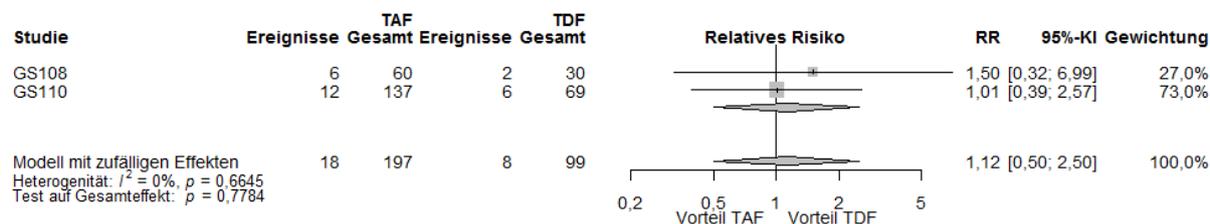
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)

Abbildung 82: Meta-Analyse für Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Bei homogener Datenlage zeigt sich bei oral antiviral vorbehandelten Patienten bezüglich des Anteils der Patienten mit unerwünschten Ereignissen aus der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Meta-Analyse: RR [95%-KI]: 1,12 [0,50; 2,50], $p=0,7784$). Somit ist ein höherer oder geringerer Schaden von TAF im Vergleich zu TDF für diesen Endpunkt nicht belegt.

Vaskuläre Erkrankungen (SOC)

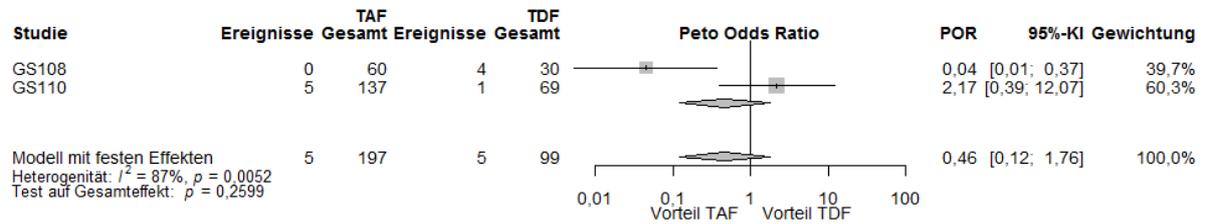


Abbildung 83: Meta-Analyse für Vaskuläre Erkrankungen (SOC) aus RCT; TAF versus TDF (POR, FEM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)

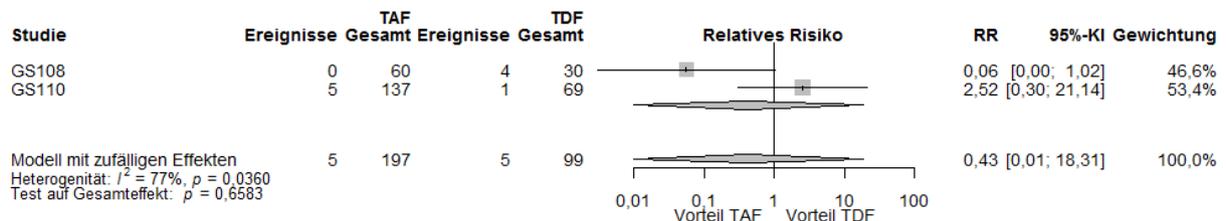


Abbildung 84: Meta-Analyse für Vaskuläre Erkrankungen (SOC) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Bei der Betrachtung des POR als Effektmaß zeigt sich bei substanzieller Heterogenität in der Meta-Analyse ($p=0,0052$; $I^2=87\%$) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Die Studien müssen jedoch aufgrund der Heterogenität separat betrachtet werden. In Studie GS108 besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von TAF (POR [95%-KI]: 0,04 [0,01; 0,37], $p=0,0040$). Das RR zeigt bei ebenfalls substanziell heterogener Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen.

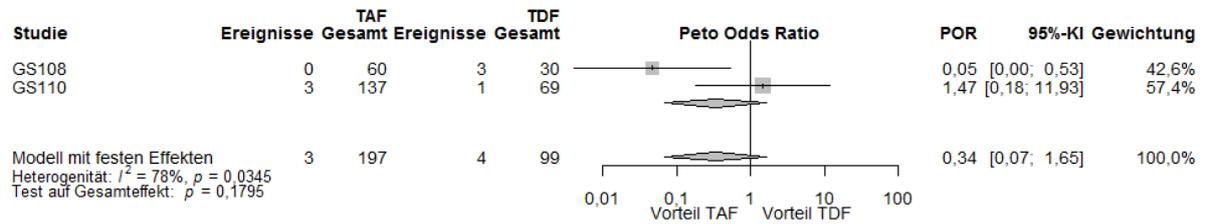
Hypertension (PT)

Abbildung 85: Meta-Analyse für Hypertension (PT) aus RCT; TAF versus TDF (POR, FEM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)

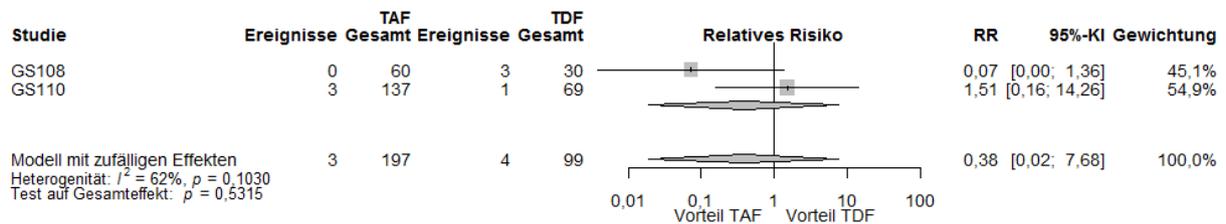


Abbildung 86: Meta-Analyse für Hypertension (PT) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Bei der Betrachtung des POR als Effektmaß zeigt sich in der Meta-Analyse bei substanzieller Heterogenität ($p=0,0345$; $I^2=78\%$) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Die Studien müssen jedoch aufgrund der Heterogenität separat betrachtet werden. In Studie GS108 besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von TAF (POR [95%-KI]: 0,05 [0,00; 0,53], $p=0,0132$). Das RR zeigt bei mäßig heterogener Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen.

2.2 Meta-Analyse für häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

2.2.1 Oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten

Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) (schwerwiegende Ereignisse)

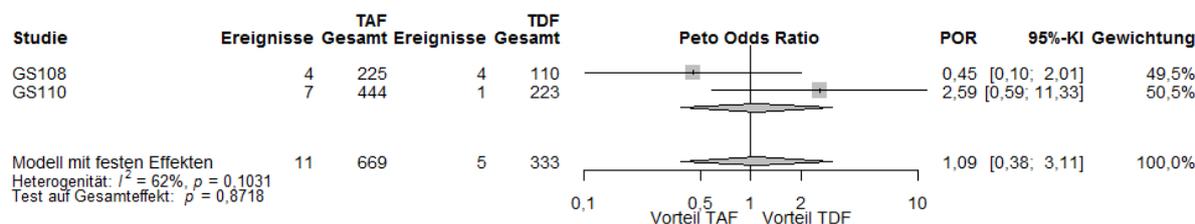


Abbildung 87: Meta-Analyse für Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) (schwerwiegende Ereignisse) aus RCT; TAF versus TDF (POR, FEM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)

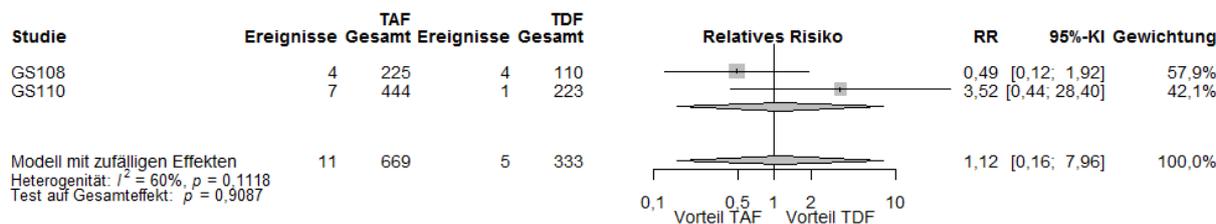


Abbildung 88: Meta-Analyse für Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) (schwerwiegende Ereignisse) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Auch bei Verwendung des POR als Effektmaß zeigt sich bei substantieller Heterogenität ($p=0,1031$; $I^2=62\%$) zwischen den Studien weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Meta-Analyse: POR [95%-KI]: 1,09 [0,38; 3,11], $p=0,8718$). Das POR erscheint vor dem Hintergrund niedriger Ereignisrate das geeignete Effektmaß. Das RR zeigt ähnliche Ergebnisse. Somit ist ein höherer oder geringerer Schaden von TAF im Vergleich zu TDF für diesen Endpunkt nicht belegt.

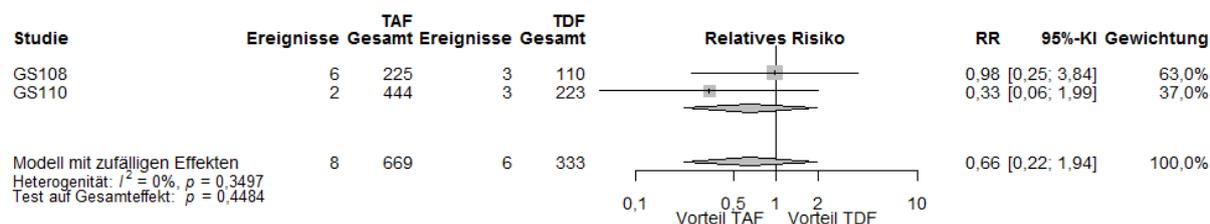
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (SOC) (schwerwiegende Ereignisse)

Abbildung 89: Meta-Analyse für Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (SOC) (schwerwiegende Ereignisse) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Bei homogener Datenlage zeigt sich bei oral antiviral nicht-vorbehandelten Patienten bezüglich des Anteils der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen aus der SOC gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Meta-Analyse: RR [95%-KI]: 0,66 [0,22; 1,94], $p=0,4484$). Somit ist ein höherer oder geringerer Schaden von TAF im Vergleich zu TDF für diesen Endpunkt nicht belegt.

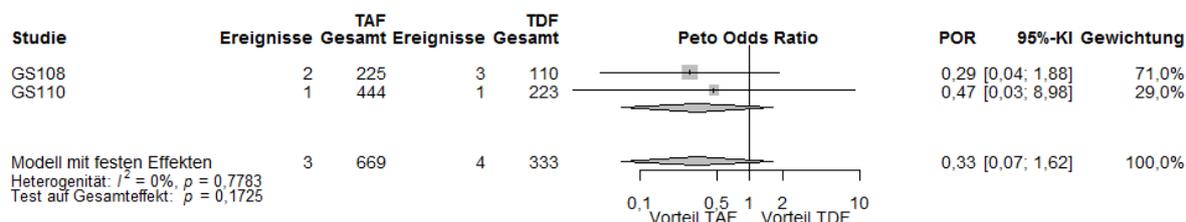
Hepatozelluläres Karzinom (SOC) (schwerwiegende Ereignisse)

Abbildung 90: Meta-Analyse für Hepatozelluläres Karzinom (SOC) (schwerwiegende Ereignisse) aus RCT; TAF versus TDF (POR, FEM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)

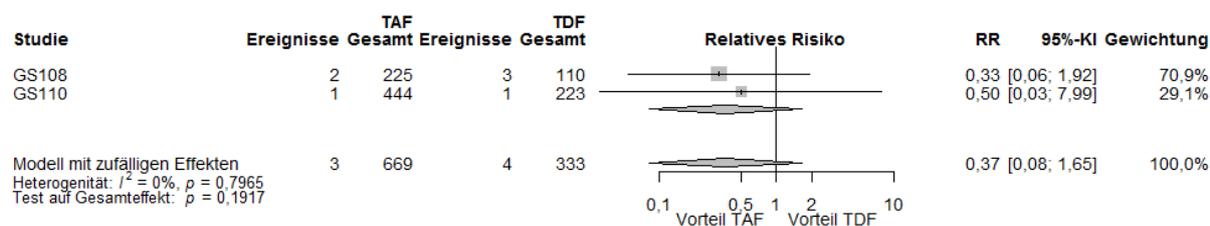


Abbildung 91: Meta-Analyse für Hepatozelläres Karzinom (SOC) (schwerwiegende Ereignisse) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Auch bei Verwendung des POR als Effektmaß zeigt sich bei homogener Datenlage zwischen den Studien weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Meta-Analyse: POR [95%-KI]: 0,33 [0,07; 1,62], $p=0,1725$). Das POR erscheint vor dem Hintergrund niedriger Ereignisrate das geeignete Effektmaß. Das RR zeigt ähnliche Ergebnisse. Somit ist ein höherer oder geringerer Schaden von TAF im Vergleich zu TDF für diesen Endpunkt nicht belegt.

2.2.2 Oral antiviral vorbehandelte Patienten

Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) (schwerwiegende Ereignisse)

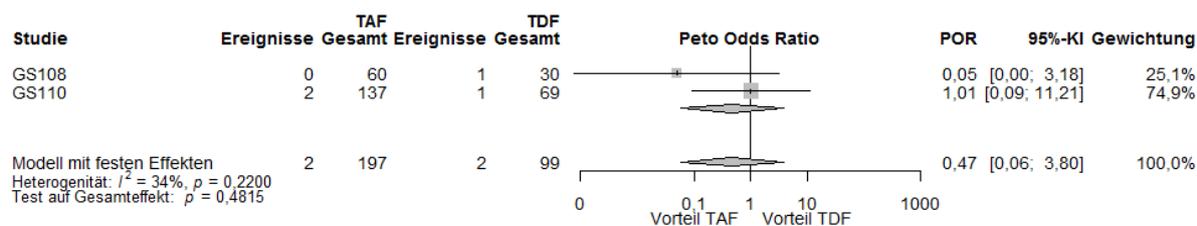


Abbildung 92: Meta-Analyse für Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) (schwerwiegende Ereignisse) aus RCT; TAF versus TDF (POR, FEM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)

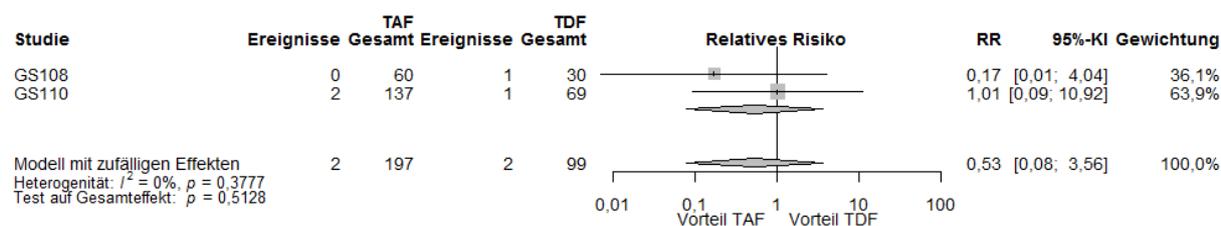


Abbildung 93: Meta-Analyse für Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) (schwerwiegende Ereignisse) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Auch bei Verwendung des POR als Effektmaß zeigt sich bei homogener Datenlage zwischen den Studien weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Meta-Analyse: POR [95%-KI]: 0,47 [0,06; 3,80], $p=0,4815$). Das POR erscheint vor dem Hintergrund niedriger Ereignisrate das geeignete Effektmaß. Das RR zeigt ähnliche Ergebnisse. Somit ist ein höherer oder geringerer Schaden von TAF im Vergleich zu TDF für diesen Endpunkt nicht belegt.

Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)
(schwerwiegende Ereignisse)

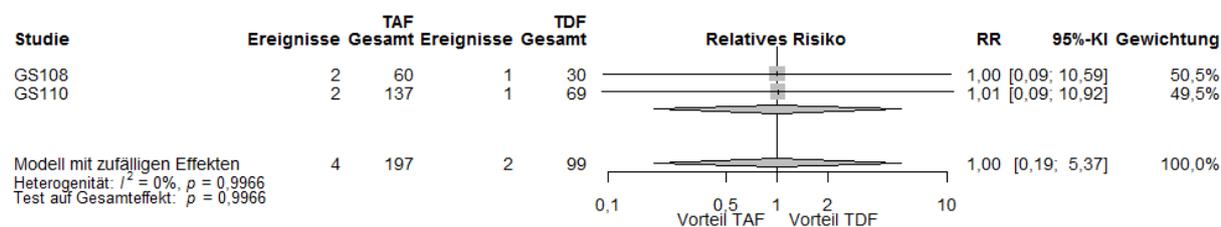


Abbildung 94: Meta-Analyse für Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC) (schwerwiegende Ereignisse) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Bei homogener Datenlage zeigt sich bei oral antiviral vorbehandelten Patienten bezüglich des Anteils der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen aus der SOC Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Meta-Analyse: RR [95%-KI]: 1,00 [0,19; 5,37], $p=0,9966$). Somit ist ein höherer oder geringerer Schaden von TAF im Vergleich zu TDF für diesen Endpunkt nicht belegt.

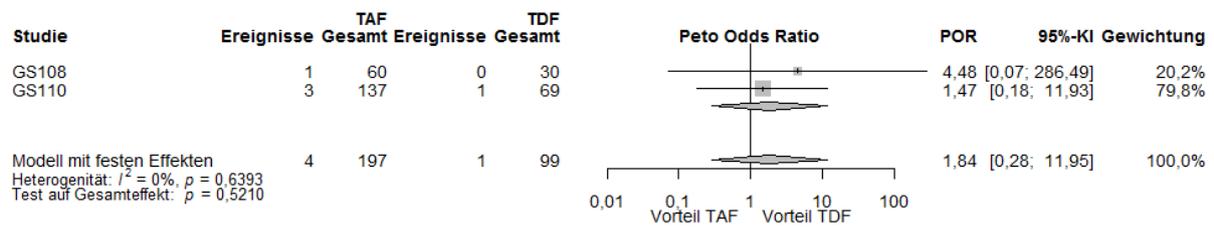
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (SOC) (schwerwiegende Ereignisse)

Abbildung 95: Meta-Analyse für Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (SOC) (schwerwiegende Ereignisse) aus RCT; TAF versus TDF (POR, FEM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)

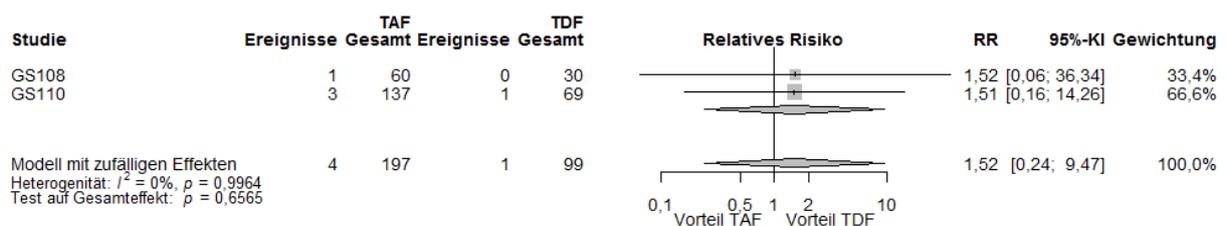


Abbildung 96: Meta-Analyse für Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (SOC) (schwerwiegende Ereignisse) aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Auch bei Verwendung des POR als Effektmaß zeigt sich bei homogener Datenlage zwischen den Studien weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Meta-Analyse: POR [95%-KI]: 1,84 [0,28; 11,95], $p=0,5210$). Das POR erscheint vor dem Hintergrund niedriger Ereignisrate das geeignete Effektmaß. Das RR zeigt ähnliche Ergebnisse. Somit ist ein höherer oder geringerer Schaden von TAF im Vergleich zu TDF für diesen Endpunkt nicht belegt.

2.3 Meta-Analyse für häufige unerwünschte Ereignisse Grad 3-4

2.3.1 Oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten

Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) Grad 3-4

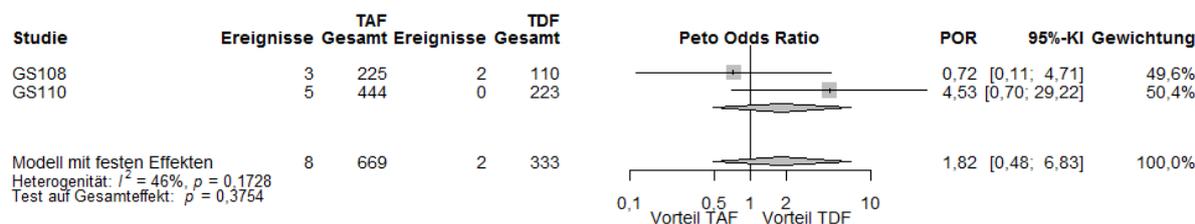


Abbildung 97: Meta-Analyse für Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) Grad 3-4 aus RCT; TAF versus TDF (POR, FEM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)

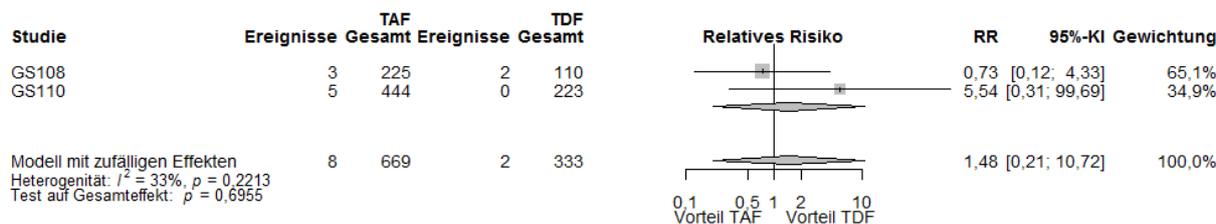


Abbildung 98: Meta-Analyse für Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) Grad 3-4 aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Auch bei Verwendung des POR als Effektmaß zeigt sich bei mäßig heterogener Datenlage ($p=0,1728$; $I^2=46\%$) zwischen den Studien weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Meta-Analyse: POR [95%-KI]: 1,82 [0,48; 6,83], $p=0,3754$). Das POR erscheint vor dem Hintergrund niedriger Ereignisrate das geeignete Effektmaß. Ähnliche Ergebnisse zeigen sich unter Verwendung des RR. Somit ist ein höherer oder geringerer Schaden von TAF im Vergleich zu TDF für diesen Endpunkt nicht belegt.

Untersuchungen (SOC) Grad 3-4

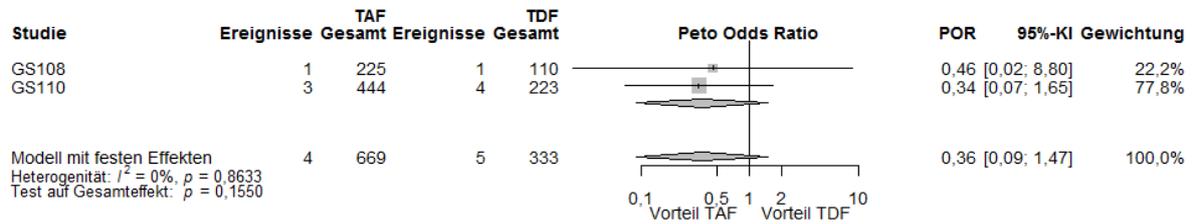


Abbildung 99: Meta-Analyse für Untersuchungen (SOC) Grad 3-4 aus RCT; TAF versus TDF (POR, FEM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)

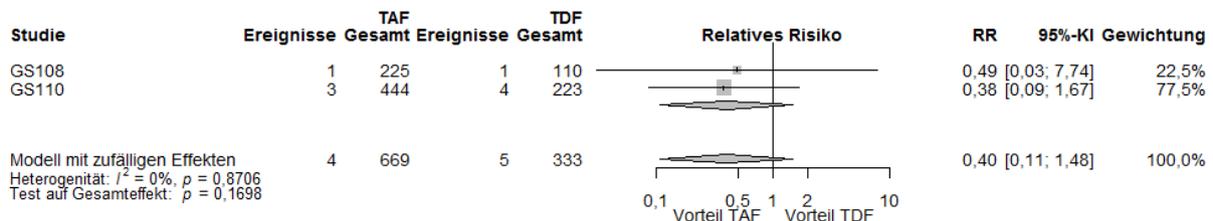


Abbildung 100: Meta-Analyse für Untersuchungen (SOC) Grad 3-4 aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Auch bei Verwendung des POR als Effektmaß zeigt sich bei homogener Datenlage zwischen den Studien weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Meta-Analyse: POR [95%-KI]: 0,36 [0,09; 1,47], $p=0,1550$). Das POR erscheint vor dem Hintergrund niedriger Ereignisrate das geeignete Effektmaß. Das RR zeigt ähnliche Ergebnisse. Somit ist ein höherer oder geringerer Schaden von TAF im Vergleich zu TDF für diesen Endpunkt nicht belegt.

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (SOC) Grad 3-4

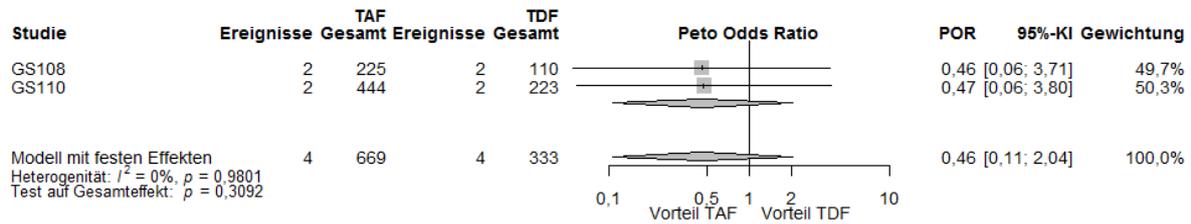


Abbildung 101: Meta-Analyse für Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (SOC) Grad 3-4 aus RCT; TAF versus TDF (POR, FEM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)

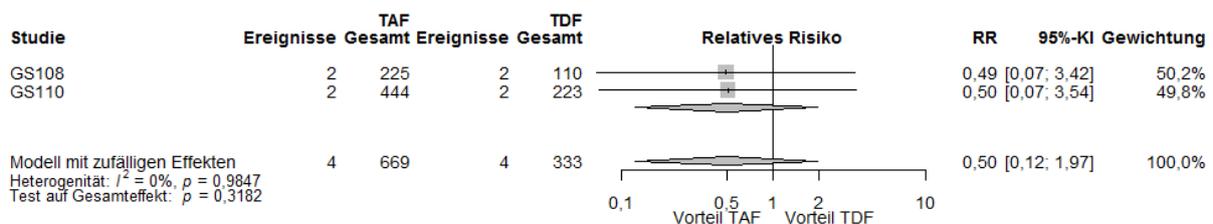


Abbildung 102: Meta-Analyse für Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (SOC) Grad 3-4 aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Auch bei Verwendung des POR als Effektmaß zeigt sich bei homogener Datenlage zwischen den Studien weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Meta-Analyse: POR [95%-KI]: 0,46 [0,11; 2,04], $p=0,3092$). Das POR erscheint vor dem Hintergrund niedriger Ereignisrate das geeignete Effektmaß. Das RR zeigt ähnliche Ergebnisse. Somit ist ein höherer oder geringerer Schaden von TAF im Vergleich zu TDF für diesen Endpunkt nicht belegt.

2.3.2 Oral antiviral vorbehandelte Patienten

Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC) Grad 3-4

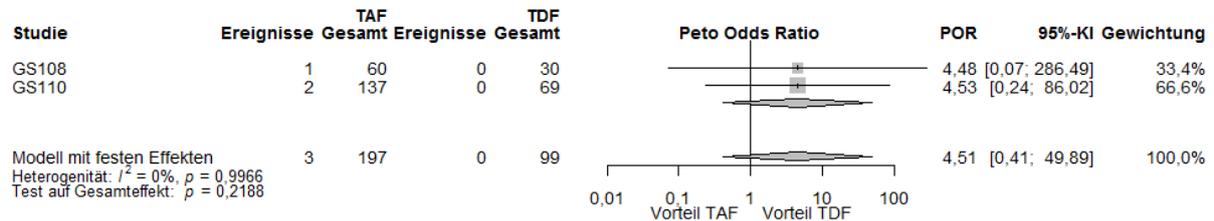


Abbildung 103: Meta-Analyse für Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC) Grad 3-4 aus RCT; TAF versus TDF (POR, FEM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)

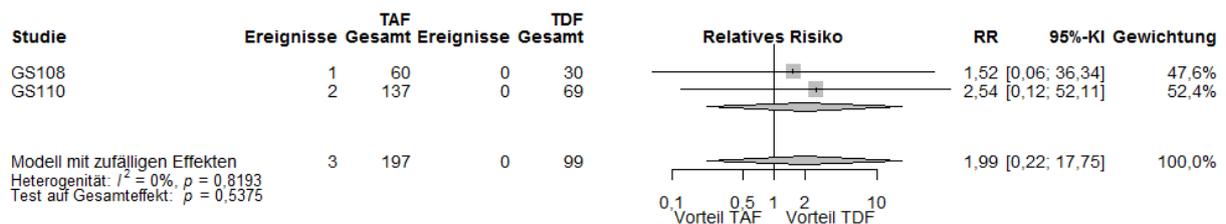


Abbildung 104: Meta-Analyse für Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC) Grad 3-4 aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Auch bei Verwendung des POR als Effektmaß zeigt sich bei homogener Datenlage zwischen den Studien weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Meta-Analyse: POR [95%-KI]: 4,51 [0,41; 49,89], $p=0,2188$). Das POR erscheint vor dem Hintergrund niedriger Ereignisrate das geeignete Effektmaß. Das RR zeigt ähnliche Ergebnisse. Somit ist ein höherer oder geringerer Schaden von TAF im Vergleich zu TDF für diesen Endpunkt nicht belegt.

Untersuchungen (SOC) Grad 3-4

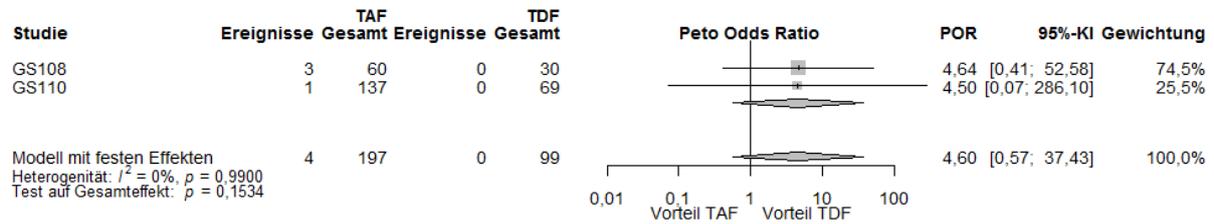


Abbildung 105: Meta-Analyse für Untersuchungen (SOC) Grad 3-4 aus RCT; TAF versus TDF (POR, FEM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)

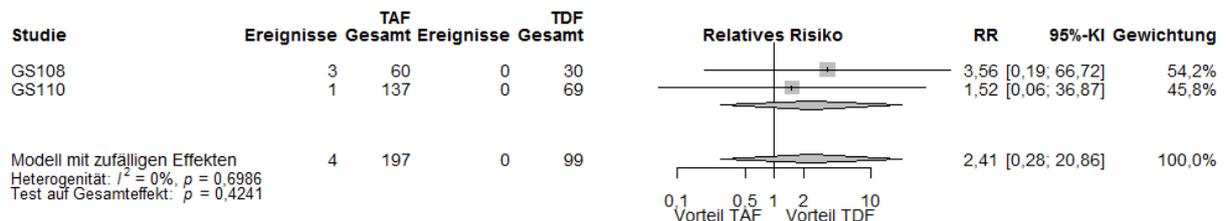


Abbildung 106: Meta-Analyse für Untersuchungen (SOC) Grad 3-4 aus RCT; TAF versus TDF (RR, REM, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Woche 96)

Auch bei Verwendung des POR als Effektmaß zeigt sich bei homogener Datenlage zwischen den Studien weder in den Einzelstudien noch in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Meta-Analyse: POR [95%-KI]: 4,60 [0,57; 37,43], $p=0,1534$). Das POR erscheint vor dem Hintergrund niedriger Ereignisrate das geeignete Effektmaß. Das RR zeigt ähnliche Ergebnisse. Somit ist ein höherer oder geringerer Schaden von TAF im Vergleich zu TDF für diesen Endpunkt nicht belegt.

3. Fazit

Insgesamt zeigen die Vergleiche der Anteile der Patienten mit häufigen unerwünschten Ereignissen bei oral antiviral nicht-vorbehandelten Patienten kaum Unterschiede. Der signifikante Unterschied in der SOC **Erkrankungen des Nervensystems** zuungunsten von TAF ist aufgrund der Größe des Effektes und angesichts der Einstufung der Ereignisse als "nicht schwer/nicht schwerwiegend" nicht relevant.

Für oral antiviral vorbehandelte Patienten ergaben sich für die PT **Anämie, Zahnschmerzen, Harnwegsinfektionen, Muskelschwäche, Gicht, Kopfschmerzen, Harnsteine und Hypertension** sowie für die SOC **Untersuchungen und vaskuläre Erkrankungen** teilweise auf Basis der Ergebnisse einer einzelnen Studie bei inkonsistenten Ergebnissen zwischen den Studien, aber auch auf Basis von Meta-Analysen statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von TAF, die als Hinweise auf ein verbessertes Sicherheitsprofil von TAF im Vergleich zu TDF zu werten sind. Aufgrund fehlender Robustheit und/oder Patienten- bzw. Fazitrelevanz wird hieraus jedoch kein separater Zusatznutzen abgeleitet, der im Dossier gezeigte Zusatznutzen, der auf dem verbesserten Sicherheitsprofil von TAF beruht, wird durch diese Ergebnisse jedoch untermauert.

Im Folgenden werden die Ergebnisse tabellarisch dargestellt.

Oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten

Tabelle 17: Ergebnisse der Meta-Analyse für häufige UE bis Woche 96 (Studien GS108 und GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, in der SOC oder im PT $\geq 5\%$)

MedDRA SOC <i>MedDRA PT</i>	Heterogenität I^2 , p-Wert	Patienten mit Ereignis n (%)		Behandlungseffekt
		TAF N=669	TDF N=333	RR [95%-KI], p-Wert
Gesamtrate UE		siehe Anhang A		
Augenerkrankungen	0%, 0,3565	38 (5,7)	16 (4,8)	1,16 [0,66; 2,06], 0,6038
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	43%, 0,1852	214 (32,0)	96 (28,8)	1,13 [0,85; 1,51], 0,3975
<i>Diarrhö</i>	37%, 0,2087	37 (5,5)	14 (4,2)	1,41 [0,56; 3,57], 0,4654
<i>Dyspepsie</i>	0%, 0,5215	35 (5,2)	18 (5,4)	0,97 [0,55; 1,68], 0,9011
<i>Übelkeit</i>	21%, 0,2612	42 (6,3)	17 (5,1)	1,19 [0,64; 2,22], 0,5745
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	54%, 0,1421	116 (17,3)	50 (15,0)	1,21 [0,74; 2,00], 0,4474
<i>Müdigkeit</i>	0%, 0,5917	44 (6,6)	18 (5,4)	1,21 [0,71; 2,07], 0,4768
<i>Pyrexie</i>	0%, 0,5084	32 (4,8)	10 (3,0)	1,56 [0,78; 3,15], 0,211
Leber- und Gallenerkrankungen	0%, 0,3307	35 (5,2)	14 (4,2)	1,22 [0,66; 2,24], 0,5297
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0%, 0,6697	247 (36,9)	115 (34,5)	1,07 [0,90; 1,28], 0,4494
<i>Grippe</i>	0%, 0,4756	26 (3,9)	9 (2,7)	1,39 [0,66; 2,94], 0,3834
<i>Nasopharyngitis</i>	0%, 0,7294	78 (11,7)	35 (10,5)	1,11 [0,76; 1,61], 0,5952

		Patienten mit Ereignis n (%)		Behandlungseffekt
		Heterogenität I ² , p-Wert	TAF N=669	TDF N=333
MedDRA SOC <i>MedDRA PT</i>				
<i>Infektion der oberen Atemwege</i>	0%, 0,3242	75 (11,2)	35 (10,5)	1,06 [0,72; 1,55], 0,7718
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0%, 0,9770	45 (6,7)	25 (7,5)	0,92 [0,57; 1,46], 0,7108
Untersuchungen	0%, 0,6990	31 (4,6)	19 (5,7)	0,81 [0,46; 1,41], 0,4598
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	52%, 0,1471	40 (6,0)	21 (6,3)	0,89 [0,42; 1,92], 0,7735
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0%, 0,4817	148 (22,1)	77 (23,1)	0,96 [0,75; 1,22], 0,7188
<i>Arthralgie</i>	64%, 0,0936	34 (5,1)	21 (6,3)	0,78 [0,31; 1,92], 0,5829
<i>Rückenschmerzen</i>	65%, 0,0919	46 (6,9)	21 (6,3)	1,30 [0,43; 3,89], 0,6407
Erkrankungen des Nervensystems	0%, 0,9688	156 (23,3)	54 (16,2)	1,44 [1,09; 1,90], 0,0112
<i>Kopfschmerz</i>	0%, 0,4508	90 (13,5)	31 (9,3)	1,44 [0,98; 2,12], 0,0654
Psychiatrische Erkrankungen	0%, 0,7072	35 (5,2)	16 (4,8)	1,09 [0,61; 1,93], 0,7805
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	siehe Anhang A			
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	48%, 0,1649	29 (4,3)	19 (5,7)	0,85 [0,33; 2,17], 0,7269
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0%, 0,6783	98 (14,6)	38 (11,4)	1,28 [0,90; 1,82], 0,1661
<i>Husten</i>	0%, 0,5780	51 (7,6)	23 (6,9)	1,10 [0,68; 1,77], 0,6978
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	69%, 0,0703	78 (11,7)	34 (10,2)	1,31 [0,56; 3,07], 0,5343
KI=Konfidenzintervall, MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, PT=Preferred Term, RR=Relatives Risiko, SOC=Systemorganklasse, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, UE=Unerwünschtes Ereignis				

Tabelle 18: Ergebnisse der Meta-Analyse für häufige SUE bis Woche 96 (Studien GS108 und GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, in der SOC und im PT $\geq 1\%$)

MedDRA SOC <i>MedDRA PT</i>	Heterogenität I ² , p-Wert	Patienten mit Ereignis n (%)		Behandlungseffekt RR [95%-KI], p-Wert
		TAF N=669	TDF N=333	
SUE	siehe Anhang A			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	62%, 0,1031 60%, 0,1118	11 (1,6)	5 (1,5)	POR: 1,09 [0,38; 3,11], 0,8718 1,12 [0,16; 7,96], 0,9087
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen	0%, 0,3497	8 (1,2)	6 (1,8)	0,66 [0,22; 1,94], 0,4484
Hepatozelluläres Karzinom	0%, 0,7783 0%, 0,7965	3 (0,4)	4 (1,2)	POR: 0,33 [0,07; 1,62], 0,1725 0,37 [0,08; 1,65], 0,1917
KI=Konfidenzintervall, MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, PT=Preferred Term, RR=Relatives Risiko, SOC=Systemorganklasse, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, SUE=Schweres unerwünschtes Ereignis				

Tabelle 19: Ergebnisse der Meta-Analyse für häufige UE Grad 3-4 bis Woche 96 (Studien GS108 und GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, in der SOC oder im PT $\geq 1\%$)

MedDRA SOC <i>MedDRA PT</i>	Heterogenität I ² , p-Wert	Patienten mit Ereignis n (%)		Behandlungseffekt RR [95%-KI], p-Wert
		TAF N=669	TDF N=333	
UE Grad 3-4	siehe Anhang A			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	46%, 0,1728 33%, 0,2213	8 (1,2)	2 (0,6)	POR: 1,82 [0,48; 6,83], 0,3754 1,48 [0,21; 10,72], 0,6955
Untersuchungen	05; 0,8633 0%, 0,8706	4 (0,6)	5 (1,5)	POR: 0,36 [0,09; 1,47], 0,1550 0,40 [0,11; 1,48], 0,1698
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen	0%, 0,9801 0%, 0,9847	4 (0,6)	4(1,2)	POR: 0,46 [0,11; 2,04], 0,3092 0,50 [0,12; 1,97], 0,3182
KI=Konfidenzintervall, MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, PT=Preferred Term, RR=Relatives Risiko, SOC=Systemorganklasse, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, UE=Unerwünschtes Ereignis				

Tabelle 20: Ergebnisse der Meta-Analyse für häufige Therapieabbrüche aufgrund UE bis Woche 96 (Studien GS108 und GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, in der SOC oder im PT $\geq 1\%$)

MedDRA SOC <i>MedDRA PT</i>	Heterogenität I^2 , p-Wert	Patienten mit Ereignis n (%)		Behandlungseffekt
		TAF N=669	TDF N=333	RR [95%-KI], p-Wert
Therapieabbrüche aufgrund UE	siehe Anhang A			
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen	0%, 0,6995	4 (0,6)	0	2,40 [0,28; 20,80], 0,4271
KI=Konfidenzintervall, MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, n.b.=nicht berechenbar POR=Peto Odds Ratio, OR=Odds Ratio, PT=Preferred Term, RR=Relatives Risiko, SOC=Systemorganklasse, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, UE=Unerwünschtes Ereignis				

Oral antiviral vorbehandelte PatientenTabelle 21: Ergebnisse der Meta-Analyse für häufige UE bis Woche 96 (Studien GS108 und GS110, oral antiviral vorbehandelte Patienten, in der SOC oder im PT $\geq 5\%$)

MedDRA SOC <i>MedDRA PT</i>	Heterogenität I^2 , p-Wert	Patienten mit Ereignis n (%)		Behandlungseffekt
		TAF N=197	TDF N=99	RR [95%-KI], p-Wert
Gesamtrate UE	siehe Anhang A			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0%, 0,8806	10 (5,1)	6 (6,1)	0,84 [0,31; 2,24], 0,7226
<i>Anämie</i>	73%, 0,0564 56%, 0,1295	1 (0,5)	4 (4,0)	POR: 0,12 [0,02; 0,78], 0,0265 0,28 [0,01; 7,17], 0,4382
Augenerkrankungen	0%, 0,9211	8 (4,1)	5 (5,1)	0,80 [0,27; 2,39], 0,6931
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0%, 0,4475	66 (33,5)	35 (35,4)	0,94 [0,68; 1,31], 0,7207
<i>Zahnschmerzen</i>	0%, 0,9851 0%, 0,8195	0	3 (3,0)	POR: 0,05 [0,00; 0,54], 0,0141 0,13 [0,01; 1,15], 0,0666
<i>Diarrhö</i>	0%, 0,6712	10 (5,1)	8 (8,1)	0,62 [0,25; 1,53], 0,3032
<i>Dyspepsie</i>	0%, 0,6643	8 (4,1)	4 (4,0)	0,99 [0,30; 3,24], 0,9873
<i>Abdominale Distension</i>	0%, 0,6351	6 (3,0)	3 (3,0)	0,99 [0,25; 3,92], 0,9834
<i>Oberbauchschmerzen</i>	45%, 0,1765 0%, 0,3299	6 (3,0)	4 (4,0)	POR: 0,74 [0,19; 2,80], 0,6565 0,66 [0,19; 2,28], 0,5130
<i>Bauchschmerzen</i>	0%, 0,7403	8 (4,1)	2 (2,0)	1,97 [0,42; 9,13], 0,3887
<i>Konstipation</i>	0%, 0,6231	10 (5,1)	1 (1,0)	POR: 3,09 [0,87; 11,04],

		Patienten mit Ereignis n (%)		Behandlungseffekt
		Heterogenität I ² , p-Wert	TAF N=197	TDF N=99
MedDRA SOC <i>MedDRA PT</i>	0%, 0,8195			0,0821 3,49 [0,64; 19,03], 0,1493
<i>Hämorrhoiden</i>	0%, 0,4828 0%, 0,6465	6 (3,0)	1 (1,0)	POR: 2,40 [0,49; 11,71], 0,2787 2,07 [0,35; 12,32], 0,4226
<i>Übelkeit</i>	0%, 0,7613	10 (5,1)	7 (7,1)	0,71 [0,28; 1,82], 0,4816
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0%, 0,9454	26 (13,2)	17 (17,2)	0,77 [0,44; 1,34], 0,3553
<i>Müdigkeit</i>	0%, 0,7129	8 (4,1)	5 (5,1)	0,79 [0,27; 2,35], 0,6772
<i>Pyrexie</i>	68%, 0,0791 50%, 0,1589	8 (4,1)	4 (4,0)	POR: 1,01 [0,30; 3,40], 0,9936 1,06 [0,13; 8,94], 0,9546
Leber- und Gallenerkrankungen	0%, 0,6678	8 (4,1)	4 (4,0)	0,99 [0,30; 3,23], 0,9868
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0%, 0,4583	77 (39,1)	35 (35,4)	1,11 [0,81; 1,52], 0,5247
<i>Grippe</i>	51%, 0,1520 20%, 0,2640	3 (1,5)	5 (5,1)	POR: 0,26 [0,06; 1,16], 0,0780 0,34 [0,06; 1,98], 0,2324
<i>Nasopharyngitis</i>	19%, 0,2671	27 (13,7)	9 (9,1)	1,42 [0,63; 3,20], 0,3956
<i>Infektion der oberen Atemwege</i>	0%, 0,5872	23 (11,7)	10 (10,1)	1,15 [0,57; 2,33], 0,6959
<i>Harnwegsinfektionen</i>	4%, 0,3081 0%, 0,4974	2 (1,0)	5 (5,1)	POR: 0,18 [0,04; 0,86], 0,0317 0,25 [0,05; 1,13], 0,0719
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0%, 0,4877	20 (10,2)	5 (5,1)	1,95 [0,75; 5,07], 0,1732
Untersuchungen	77%, 0,0357	14 (7,1)	12 (12,1)	0,71 [0,11; 4,56], 0,7211 ^a
<i>erhöhte Alaninaminotransferase</i>	68%, 0,0792 48%, 0,1660	5 (2,5)	3 (3,0)	POR: 0,83 [0,19; 3,66], 0,8054 0,82 [0,08; 8,17], 0,8654
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	82%, 0,0170	22 (11,2)	9 (9,1)	0,89 [0,12; 6,85], 0,9102
<i>Gicht</i>	67%, 0,0810 32%, 0,2254	1 (0,5)	2 (2,0)	POR: 0,22 [0,02; 2,46], 0,2199 ^b 0,37 [0,03; 5,29], 0,4658
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	25%, 0,2497	49 (24,9)	25 (25,3)	0,95 [0,59; 1,54], 0,8392
<i>Arthralgie</i>	17%, 0,2721	13 (6,6)	8 (8,1)	0,81 [0,31; 2,09], 0,6593
<i>Muskelspasmen</i>	71%, 0,0655	3 (1,5)	1 (1,0)	POR: 1,47 [0,18; 11,93],

		Patienten mit Ereignis n (%)		Behandlungseffekt
		Heterogenität I ² , p-Wert	TAF N=197	TDF N=99
MedDRA SOC <i>MedDRA PT</i>	48%, 0,1661			0,7202 0,83 [0,04; 16,58], 0,9022
<i>Muskelschwäche</i>	71%, 0,0624 48%, 0,1666	1 (0,5)	3 (3,0)	POR: 0,15 [0,02; 1,21], 0,0750 ^c 0,31 [0,02; 6,20], 0,4442
<i>Rückenschmerzen</i>	59%, 0,1203	8 (4,1)	6 (6,1)	0,62 [0,11; 3,65], 0,6006
<i>Schmerzen in den Extremitäten</i>	38%, 0,2059	8 (4,1)	3 (3,0)	1,17 [0,19; 7,00], 0,8661
Erkrankungen des Nervensystems	54%, 0,1422	28 (14,2)	18 (18,2)	0,87 [0,33; 2,29], 0,7850
<i>Kopfschmerzen</i>	53%, 0,1451	14 (7,1)	12 (12,1)	0,67 [0,19; 2,34], 0,5244 ^d
<i>Schwindel</i>	0%, 0,6138	5 (2,5)	6 (6,1)	0,42 [0,13; 1,37], 0,1517
Psychiatrische Erkrankungen	38%, 0,2056 0%, 0,3766	8 (4,1)	5 (5,1)	POR: 0,79 [0,24; 2,57], 0,6966 0,73 [0,25; 2,13], 0,5597
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	siehe Anhang A			
<i>Harnsteine</i>	0%, 0,9851 0%, 0,8195	0	3 (3,0)	POR: 0,05 [0,00; 0,54], 0,0141 0,13 [0,01; 1,15], 0,0666
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	0%, 0,6699	10 (5,1)	7 (7,1)	0,72 [0,28; 1,84], 0,4895
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0%, 0,7979	31 (15,7)	14 (14,1)	1,11 [0,62; 1,99], 0,7233
<i>Husten</i>	0%, 0,8007	19 (9,6)	11 (11,1)	0,87 [0,43; 1,75], 0,6899
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	0%, 0,6645	18 (9,1)	8 (8,1)	1,12 [0,50; 2,50], 0,7784
Vaskuläre Erkrankungen	87%, 0,0052 77%, 0,0360	5 (2,5)	5 (5,1)	POR: 0,46 [0,12; 1,76], 0,2599 ^e 0,43 [0,01; 18,31], 0,6583
<i>Hypertension</i>	78%, 0,0345 62%, 0,1030	3 (1,5)	4 (4,0)	POR: 0,34 [0,07; 1,65], 0,1795 ^f 0,38 [0,02; 7,68], 0,5315

MedDRA SOC <i>MedDRA PT</i>	Heterogenität I ² , p-Wert	Patienten mit Ereignis n (%)		Behandlungseffekt RR [95%-KI], p-Wert
		TAF N=197	TDF N=99	
a: Ergebnis auf Basis der Studie GS110: RR [95%-KI]: 0,30 [0,11; 0,797], p=0,0156 b: Ergebnis auf Basis der Studie GS108: POR [95%-KI]: 0,05 [0,00; 0,93], p=0,0443 c: Ergebnis auf Basis der Studie GS108: POR [95%-KI]: 0,05 [0,00; 0,53], p=0,0132 d: Ergebnis auf Basis der Studie GS110: RR [95%-KI]: 0,40 [0,17; 0,97], p=0,0437 e: Ergebnis auf Basis der Studie GS108: POR [95%-KI]: 0,04 [0,01; 0,37], p=0,0040 f: Ergebnis auf Basis der Studie GS108: POR [95%-KI]: 0,05 [0,00; 0,53], p=0,0132 KI=Konfidenzintervall, MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, PT=Preferred Term, RR=Relatives Risiko, SOC=Systemorganklasse, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, UE=Unerwünschtes Ereignis				

Tabelle 22: Ergebnisse der Meta-Analyse für häufige SUE bis Woche 96 (Studie GS108, oral antiviral vorbehandelte Patienten, in der SOC oder im PT $\geq 1\%$)

MedDRA SOC <i>MedDRA PT</i>	Heterogenität I ² , p-Wert	Patienten mit Ereignis n (%)		Behandlungseffekt RR [95%-KI], p-Wert
		TAF N=669	TDF N=333	
SUE	siehe Anhang A			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0%, 0,2200 0%, 0,3777	4 (2,0)	2 (2,0)	POR: 0,47 [0,06; 3,80], 0,4815 0,53 [0,08; 3,56], 0,5128
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0%, 0,9966	4 (2,0)	2 (2,0)	1,00 [0,19; 5,37], 0,9966
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen	0%, 0,6393 0%, 0,9964	4 (2,0)	1 (1,0)	POR: 1,84 [0,28; 11,95], 0,5210 1,52 [0,24; 9,47], 0,6565
KI=Konfidenzintervall, MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, n.b.=nicht berechenbar, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, PT=Preferred Term, RR=Relatives Risiko, SOC=Systemorganklasse, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, SUE=Schweres unerwünschtes Ereignis				

Tabelle 23: Ergebnisse der Meta-Analyse für häufige UE Grad 3-4 bis Woche 96 (Studie GS108, oral antiviral vorbehandelte Patienten, in der SOC oder im PT $\geq 1\%$)

MedDRA SOC <i>MedDRA PT</i>	Heterogenität I^2 , p-Wert	Patienten mit Ereignis n (%)		Behandlungseffekt RR [95%-KI], p-Wert
		TAF N=669	TDF N=333	
UE Grad 3-4	siehe Anhang A			
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0%, 0,9966 0%, 0,8193	3 (1,5)	0	POR: 4,51 [0,41; 49,89], 0,2188 1,99 [0,22; 17,75], 0,5375
Untersuchungen	0%, 0,9900 0%, 0,6986	4 (2,0)	0	POR: 4,60 [0,57; 37,43], 0,1534 2,41 [0,28; 20,86], 0,4241
KI=Konfidenzintervall, MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, n.b.=nicht berechenbar, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, PT=Preferred Term, RR=Relatives Risiko, SOC=Systemorganklasse, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, UE=Unerwünschtes Ereignis				

Tabelle 24: Ergebnisse der Meta-Analyse für häufige Therapieabbrüche aufgrund UE bis Woche 96 (Studie GS108, oral antiviral vorbehandelte Patienten, in der SOC oder im PT $\geq 1\%$)

MedDRA SOC <i>MedDRA PT</i>	Heterogenität I^2 , p-Wert	Patienten mit Ereignis n (%)		Behandlungseffekt RR [95%-KI], p-Wert
		TAF N=669	TDF N=333	
Therapieabbrüche aufgrund UE	siehe Anhang A			
KI=Konfidenzintervall, MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, n.b.=nicht berechenbar, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, PT=Preferred Term, RR=Relatives Risiko, SOC=Systemorganklasse, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, UE=Unerwünschtes Ereignis				