

**Dossier zur Nutzenbewertung  
gemäß § 35a SGB V**

*Tenofoviralfenamid (Vemlidy®)*

Gilead Sciences GmbH

**Modul 4A**

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

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>13</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>14</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>18</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	19
4.2 Methodik.....	30
4.2.1 Fragestellung.....	30
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	33
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	38
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	38
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	39
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	40
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	41
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	41
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	43
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	43
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	44
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	52
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	55
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	55
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	57
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	59
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	59
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	60
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	63
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	66
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	85
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	85
4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT.....	86
4.3.1.3.1.1 Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <29 IU/mL) – RCT.....	87
4.3.1.3.1.2 Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung) – RCT.....	95
4.3.1.3.1.3 Serologisches Ansprechen (HBeAg-Verlust und Serokonversion) – RCT.....	100
4.3.1.3.1.4 Unerwünschte Ereignisse – RCT.....	103

4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	132
4.3.1.3.2.1	Übersicht der durchgeführten Interaktionstests bei oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten .....	137
4.3.1.3.2.2	Subgruppenanalysen für oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion (Studie GS108, Woche 96).....	144
4.3.1.3.2.3	Subgruppenanalysen für oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion (Studie GS110, Woche 72).....	149
4.3.1.3.2.4	Übersicht der durchgeführten Interaktionstests bei oral antiviral vorbehandelten Patienten.....	153
4.3.1.3.2.5	Subgruppenanalysen für oral antiviral vorbehandelte Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion (Studie GS108, Woche 96) .....	162
4.3.1.3.2.6	Subgruppenanalysen für oral antiviral vorbehandelte Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion (Studie GS110, Woche 72) .....	167
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	172
4.3.1.3.3.1	Zusammenfassung der Ergebnisse für oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion (Studie GS108, Woche 96) .....	173
4.3.1.3.3.2	Zusammenfassung der Ergebnisse für oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion (Studie GS110, Woche 72) .....	177
4.3.1.3.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse für oral antiviral vorbehandelte Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion (Studie GS108, Woche 96) .....	180
4.3.1.3.3.4	Zusammenfassung der Ergebnisse für oral antiviral vorbehandelte Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion (Studie GS110, Woche 72) .....	183
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	186
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	186
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	186
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	187
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	187
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	187
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	190
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	190
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	190
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	191
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	191
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	191
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	193
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	193

4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	193
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	194
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	194
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	194
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	195
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen .....	195
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	195
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	195
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	196
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	213
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	214
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	214
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	214
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	214
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	214
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	249
4.7	Referenzliste.....	250
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>		<b>259</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....</b>		<b>263</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>		<b>266</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....</b>		<b>267</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>		<b>277</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>		<b>296</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA bei erwachsenen Patienten mit chronischer HBV-Infektion.....	19
Tabelle 4-2: Zweckmäßige Vergleichstherapie bei jugendlichen Patienten mit chronischer HBV-Infektion .....	20
Tabelle 4-3: Gegenüberstellung von Zusatznutzen und geringerem Nutzen von TAF im Vergleich zu TDF bei <b>oral antiviral nicht-vorbehandelten</b> Patienten mit chronischer HBV-Infektion .....	22
Tabelle 4-4: Gegenüberstellung von Zusatznutzen und geringerem Nutzen von TAF im Vergleich zu TDF bei bei <b>oral antiviral vorbehandelten</b> Patienten mit chronischer HBV-Infektion .....	25
Tabelle 4-5: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss für den Vergleich von TAF zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei <b>oral antiviral nicht-vorbehandelten und oral antiviral vorbehandelten erwachsenen</b> Patienten.....	34
Tabelle 4-6: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss für den Vergleich von TAF zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei <b>oral antiviral nicht-vorbehandelten und oral antiviral vorbehandelten jugendlichen</b> Patienten.....	35
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	60
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	64
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	67
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population).....	69
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population) .....	72
Tabelle 4-15: Patientendisposition – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population).....	74
Tabelle 4-16: Patientendisposition – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population) .....	76
Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85

Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	86
Tabelle 4-19: Operationalisierung von Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <29 IU/mL) .....	87
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <29 IU/mL in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	87
Tabelle 4-21: Ergebnisse für Virologisches 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 72/96).....	89
Tabelle 4-22: Ergebnisse für Virologisches 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 72/96).....	91
Tabelle 4-23: Ergebnisse für Virologisches 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 72/96).....	92
Tabelle 4-24: Ergebnisse für Virologisches 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 72/96).....	93
Tabelle 4-25: Operationalisierung von Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung) .	95
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	95
Tabelle 4-27: Ergebnisse für Biochemisches 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 72/96) .....	96
Tabelle 4-28: Ergebnisse für Biochemisches 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 72/96) .....	97
Tabelle 4-29: Ergebnisse für Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung, AASLD, Missing=Failure) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 72/96).....	98
Tabelle 4-30: Ergebnisse für Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung, Zentrallabor, Missing=Failure) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 72/96)..	98
Tabelle 4-31: Operationalisierung von Serologisches Ansprechen (HBeAg-Verlust und Serokonversion) .....	100
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Serologisches Ansprechen (HBeAg-Verlust und Serokonversion) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	100
Tabelle 4-33: Ergebnisse für HBeAg-Verlust (Missing=Failure) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, serologisch auswertbare ITT-Population, Woche 64).....	101

Tabelle 4-34: Ergebnisse für HBeAg-Serokonversion (Missing=Failure) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, serologisch auswertbare ITT-Population, Woche 64).....	101
Tabelle 4-35: Ergebnisse für HBeAg-Verlust (Missing=Failure) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GS110, oral antiviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 64).....	102
Tabelle 4-36: Ergebnisse für HBeAg-Serokonversion (Missing=Failure) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GS110, oral antiviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 64) .....	102
Tabelle 4-37: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse .....	103
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	105
Tabelle 4-39: Nichtberücksichtigungsanteile in der Analyse zu Veränderung eGFR <sub>CG</sub> bis Woche 72/96 .....	106
Tabelle 4-40: Nichtberücksichtigungsanteile in der Analyse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Hüfte bis Woche 72/96 .....	107
Tabelle 4-41: Nichtberücksichtigungsanteile in der Analyse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule bis Woche 72/96 .....	107
Tabelle 4-42: Ergebnisse für Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 72/96).....	108
Tabelle 4-43: Ergebnisse für Gesamtrate Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 72/96) .....	109
Tabelle 4-44: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 72/96).....	109
Tabelle 4-45: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 72/96) .....	110
Tabelle 4-46: Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 72/96) .....	111
Tabelle 4-47: Ergebnisse für 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 72/96).....	112
Tabelle 4-48: Ergebnisse für Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 72/96).....	112
Tabelle 4-49: Ergebnisse für Veränderung eGFR <sub>CG</sub> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 72/96) .....	113

Tabelle 4-50: Ergebnisse für Veränderung $eGFR_{CKD-EPI_{Cr}}$ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 72/96) .....	114
Tabelle 4-51: Ergebnisse für Knochenfrakturen (HLGT&SMQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 72/96) .....	115
Tabelle 4-52: Ergebnisse für Osteoporose (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 72/96) .....	116
Tabelle 4-53: Ergebnisse für Osteopenie (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 72/96) .....	117
Tabelle 4-54: Ergebnisse für Prozentuale Veränderung 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 72/96) .....	118
Tabelle 4-55: Ergebnisse für Prozentuale Veränderung 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 72/96) .....	119
Tabelle 4-56: Ergebnisse für Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 72/96) .....	119
Tabelle 4-57: Ergebnisse für Gesamtrate Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 72/96) .....	120
Tabelle 4-58: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 72/96) .....	121
Tabelle 4-59: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 72/96) .....	122
Tabelle 4-60: Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 72/96) .....	123
Tabelle 4-61: Ergebnisse für Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 72/96) .....	124
Tabelle 4-62: Ergebnisse für Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 72/96) .....	124

Tabelle 4-63: Ergebnisse für Veränderung eGFR <sub>CG</sub> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 72/96).....	125
Tabelle 4-64: Ergebnisse für Veränderung eGFR <sub>CKD-EPI Cr</sub> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 72/96) .....	126
Tabelle 4-65: Ergebnisse für Knochenfrakturen (HLGT&SMQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 72/96) .....	127
Tabelle 4-66: Ergebnisse für Osteoporose (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 72/96).....	128
Tabelle 4-67: Ergebnisse für Osteopenie (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 72/96).....	129
Tabelle 4-68: Ergebnisse für Prozentuale Veränderung 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 72/96) ..	130
Tabelle 4-69: Ergebnisse für Prozentuale Veränderung 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 72/96) .....	131
Tabelle 4-70: Präspezifizierte Subgruppenanalysen in den eingeschlossenen Studien .....	133
Tabelle 4-71: p-Werte der Interaktionstests aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion (Studie GS108, Woche 96) .....	137
Tabelle 4-72: p-Werte der Interaktionstests aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion (Studie GS110, Woche 72) .....	138
Tabelle 4-73: Subgruppenergebnisse für Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung, AASLD, [M=F]) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GS108, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion, ITT-Population, mit ALT >ULN zu Baseline Woche 96).....	145
Tabelle 4-74: Subgruppenergebnisse für Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung, Zentrallabor, [M=F]) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GS108, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion, ITT-Population, mit ALT > ULN zu Baseline Woche 96) .....	145
Tabelle 4-75: Subgruppenergebnisse für Veränderung eGFR <sub>CG</sub> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GS108, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion, ITT-Population, mit ALT > ULN zu Baseline Woche 96) .....	146

Tabelle 4-76: Subgruppenergebnisse für Veränderung eGFR <sub>CKD-EPI Cr</sub> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GS108, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion, Safety-Population, Woche 96) .....	147
Tabelle 4-77: Subgruppenergebnisse für Veränderung Knochendichte in der Hüfte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GS108, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion, Hüft-DXA Analyse-Set, Observed-Auswertung, Woche 96) .....	148
Tabelle 4-78: Subgruppenergebnisse für Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GS108, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion, Wirbelsäulen-DXA Analyse-Set, Observed-Auswertung, Woche 96).....	148
Tabelle 4-79: Subgruppenergebnisse für Virologisches Ansprechen ([M=F]; <29 IU/mL) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion, ITT-Population, Woche 72).....	149
Tabelle 4-80: Subgruppenergebnisse für Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung, AASLD, [M=F]) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion, ITT-Population, Woche 72).....	149
Tabelle 4-81: Subgruppenergebnisse für Serologisches Ansprechen (HBeAg-Serokonversion, [M=F]) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion, ITT-Population, Woche 64).....	150
Tabelle 4-82: Subgruppenergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion, Safety-Population, Woche 72).....	151
Tabelle 4-83: Subgruppenergebnisse für Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion, Safety-Population, Woche 72).....	151
Tabelle 4-84: Subgruppenergebnisse für Veränderung eGFR <sub>CKD-EPI Cr</sub> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion, Safety-Population, Woche 72) .....	152
Tabelle 4-85: Subgruppenergebnisse für Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion, Wirbelsäulen-DXA Analyse-Set, Observed-Auswertung, Woche 72).....	153
Tabelle 4-86: p-Werte der Interaktionstests aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für oral antiviral vorbehandelte Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion (Studie GS108, Woche 96) .....	153
Tabelle 4-87: p-Werte der Interaktionstests aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für oral antiviral vorbehandelte Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion (Studie GS110, Woche 72) .....	155

Tabelle 4-88: Subgruppenergebnisse für Virologisches Ansprechen ([M=F]; <29 IU/mL) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GS108, oral antiviral vorbehandelte Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion, ITT-Population, Woche 96).....	162
Tabelle 4-89: Subgruppenergebnisse für Gesamtrate Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GS108, oral antiviral vorbehandelte Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion, Safety-Population, Woche 96).....	163
Tabelle 4-90: Subgruppenergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GS108, oral antiviral vorbehandelte Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion, ITT-Population, mit ALT > ULN zu Baseline Woche 96) .....	163
Tabelle 4-91: Subgruppenergebnisse für Gesamtrate Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GS108, oral antiviral vorbehandelte Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion, Safety-Population, Woche 96).....	164
Tabelle 4-92: Subgruppenergebnisse für Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GS108, oral antiviral vorbehandelte Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion, Safety-Population, Woche 96).....	164
Tabelle 4-93: Subgruppenergebnisse für Veränderung eGFR <sub>CG</sub> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GS108, oral antiviral vorbehandelte Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion, Safety-Population, Woche 96).....	165
Tabelle 4-94: Subgruppenergebnisse für Veränderung eGFR <sub>CKD-EPI<sub>Cr</sub></sub> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GS108, oral antiviral vorbehandelte Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion, Safety-Population, Woche 96).....	165
Tabelle 4-95: Subgruppenergebnisse für Veränderung Knochendichte in der Hüfte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GS108, oral antiviral vorbehandelte Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion, Hüft-DXA Analyse-Set, Woche 96) .....	166
Tabelle 4-96: Subgruppenergebnisse für Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GS108, oral antiviral vorbehandelte Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion, Wirbelsäulen-DXA Analyse-Set, Woche 96).....	166
Tabelle 4-97: Subgruppenergebnisse für Virologisches Ansprechen ([M=F]; <29 IU/mL) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion, ITT-Population, Woche 72).....	167
Tabelle 4-98: Subgruppenergebnisse für Serologisches Ansprechen (HBeAg-Verlust, [M=F]) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GS110, oral antiviral vorbehandelte Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion, ITT-Population, Woche 72).....	168
Tabelle 4-99: Subgruppenergebnisse für Gesamtrate Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GS110, oral antiviral vorbehandelte	

Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion, Safety-Population, Woche 72).....	168
Tabelle 4-100: Subgruppenergebnisse für Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GS110, oral antiviral vorbehandelte Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion, Safety-Population, Woche 72).....	169
Tabelle 4-101: Subgruppenergebnisse für Veränderung eGFR <sub>CG</sub> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GS110, oral antiviral vorbehandelte Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion, Safety-Population, Woche 72).....	170
Tabelle 4-102: Subgruppenergebnisse für Veränderung eGFR <sub>CKD-EPI Cr</sub> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GS110, oral antiviral vorbehandelte Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion, Safety-Population, Woche 72).....	170
Tabelle 4-103: Subgruppenergebnisse für Veränderung Knochendichte in der Hüfte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GS110, oral antiviral vorbehandelte Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion, Hüft-DXA Analyse-Set, Observed-Auswertung, Woche 72).....	171
Tabelle 4-104: Subgruppenergebnisse für Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GS110, oral antiviral vorbehandelte Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion, Wirbelsäulen-DXA Analyse-Set, Observed-Auswertung, Woche 72).....	172
Tabelle 4-105: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	187
Tabelle 4-106: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	188
Tabelle 4-107: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	188
Tabelle 4-108: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	189
Tabelle 4-109: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	189
Tabelle 4-110: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	191
Tabelle 4-111: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	192
Tabelle 4-112: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	192
Tabelle 4-113: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen .....	194
Tabelle 4-114: Ausmaß des Zusatznutzen von TAF gegenüber TDF auf Endpunktebene für <b>oral antiviral nicht-vorbehandelte</b> Patienten .....	198
Tabelle 4-115: Ausmaß des Zusatznutzen von TAF gegenüber TDF auf Endpunktebene für <b>oral antiviral vorbehandelte</b> Patienten .....	205
Tabelle 4-116: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	214
Tabelle 4-117: GFR-Kategorien nach KDIGO 2012 .....	220

Tabelle 4-118: Übersicht zur klinischen Evidenz zur Korrelation von eGFR und klinischen Endpunkten .....	223
Tabelle 4-119: Übersicht zur klinischen Evidenz zur Korrelation von Veränderungen der Knochendichte und klinischen Endpunkten .....	243
Tabelle 4-120: Ovid: Suchstrategie EMBASE Classic+EMBASE 1947 bis heute: 17. Januar 2017 .....	260
Tabelle 4-121: Ovid: Suchstrategie Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1946 bis heute: 18. Januar 2017 .....	261
Tabelle 4-122: Ovid: Suchstrategie Cochrane 1991 bis November 2016: Suche am 18. Januar 2017 .....	262
Tabelle 4-123: Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel – Erwachsene Patienten .....	267
Tabelle 4-124: Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel – Erwachsene Patienten .....	267
Tabelle 4-125: Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel – Jugendliche Patienten .....	271
Tabelle 4-126: Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel – Jugendliche Patienten .....	271
Tabelle 4-127 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GS-US-320-108 .....	278
Tabelle 4-128 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GS-US-320-0110 .....	287
Tabelle 4-129 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GS-US-320-0108 .....	297
Tabelle 4-130 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GS-US-320-0110 .....	303

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Oral antiviral nicht-vorbehandelte und oral antiviral vorbehandelte Erwachsene).....	62
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Oral antiviral nicht-vorbehandelte und oral antiviral vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren, mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) .....	63
Abbildung 3: Konzeptionelles Modell der CKD.....	216
Abbildung 4: Prognose der CKD nach GFR und Albumin-Kategorie.....	218
Abbildung 5: Normale GFR-Werte nach Alter und Geschlecht (GFR gemessen als Inulin-Clearance).....	221
Abbildung 6: Hazard Ratios und 95%-KI für Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität nach eGFR und UACR.....	222
Abbildung 7: Definition der Osteoporose (nach WHO) .....	241
Abbildung 8: Flow-Chart der Studie GS-US-320-0108.....	286
Abbildung 9: Flow-Chart der Studie GS-US-320-0110.....	295

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AASLD	American Association for the Study of Liver Disease
ACR	Albumin/Kreatinin Ratio
ADV	Adefovir
AKI	Akute Nierenverletzung (Acute Kidney Injury)
ALT	Alaninaminotransferase
anti-HBe/-HBs	Antikörper gegen HBeAg/HBsAg
AST	Aspartataminotransferase
AUC	Fläche unter der Kurve (Area Under the Curve)
BMD	Knochenmineraldichte (Bone Mineral Density)
BMI	Body Mass Index
CKD	Chronische Nierenerkrankung (Chronic Kidney Disease)
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CSR	Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report)
D(E)XA	Dual-Röntgen-Absorptiometrie (Dual Energy X-Ray Absorptiometry)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
EASL	European Association for the Study of the Liver
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR <sub>CG</sub>	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach Cockcroft-Gault (Kreatinin-Clearance)
eGFR <sub>CKD-EPI</sub>	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)
eGFR <sub>CKD-EPI Cr</sub>	Kreatinin-basierte geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)
eGFR <sub>cysC</sub>	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach Cystatin C Methode
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
EOL	End of Life
ESRD	Terminale Niereninsuffizienz (End Stage Renal Disease)
ETV	Entecavir
EU-CTR	EU Clinical Trials Register

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
EQ-5D	EuroQol-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen
FAS	Full-Analysis-Set
FEM	Modell mit festen Effekten
FRAX	Fracture Risk Assessment Tool
FU	Follow-Up
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
HBeAg	Hepatitis-B-e-Antigen
HBsAg	Hepatitis-B-Oberflächen (surface)-Antigen
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom (Hepatocellular Carcinoma)
HCV	Hepatitis-C-Virus
HDL	Lipoprotein hoher Dichte (High-Density-Lipoprotein)
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HLGT	High Level Group Term
HLT	High Level Term
HR	Hazard Ratio
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
IFN	Interferon
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-treat
IU	Internationale Einheit (International Unit)
IVRS/IWRS	Interaktives Voice/Web Response System
k.A.	Keine Angaben
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LAM	Lamivudin (in der Literatur auch als LMV, LVD oder 3TC abgekürzt)
LdT	Telbivudin

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
LLOQ	Lower Limit of Quantification
MD	Mittelwertdifferenz
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MH	Mantel-Haenszel
MW	Mittelwert
N	Anzahl der Patienten in der Analyse
n	Anzahl der Patienten in der Kategorie/mit Ereignis
n.b.	Nicht berechenbar
OR	Odds Ratio
PAD	Periphere arterielle Erkrankung
PEG	Polyethylenglykol
POR	Peto Odds Ratio
PT	Preferred Term
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz
REM	Modell mit zufälligen Effekten
RKI	Robert Koch-Institut
RR	Relatives Risiko
SD	Standardabweichung
SF-36	Short Form 36 Gesundheitsfragebogen
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQ	Standardisierte MedDRA Queries
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
TAF	Tenofoviralfenamid
TD	Target Detected
TDF	Tenofovirdisoproxil(fumarat)
TND	Target Not Detected

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UACR	Albumin/Kreatinin-Ratio im Urin
ULN	Obergrenze des Normbereichs (Upper Limit of Normal)
UPCR	Protein/Kreatinin-Ratio im Urin
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZN	Zusatznutzen
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

#### 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

##### Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Tenofoviralfenamid (TAF) aus der Klasse der Nukleos(t)id-Analoga im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) bei Patienten mit chronischer Hepatitis-B-Virus (HBV)-Infektion. Gemäß Fachinformation wird TAF 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]. Der Übersichtlichkeit halber wird im Folgenden auf den Verweis zu dem weiter zu beachtenden Abschnitt 5.1 verzichtet.

Die interessierende und nutzenbewertungsrelevante **Patientenpopulation** kann dabei zum einen nach nicht-vorbehandelten und vorbehandelten Patienten und zum anderen nach erwachsenen Patienten und jugendlichen Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg unterschieden werden.

Die zu bewertende **Intervention** ist das Arzneimittel TAF; die zugelassene Dosierung beträgt 25 mg.

Als **zVT** für die erwachsene Teilpopulation wurden vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) im Beratungsgespräch vom 13. Juli 2016 folgende Therapien festgelegt:

Tabelle 4-1: Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA bei erwachsenen Patienten mit chronischer HBV-Infektion

Patientenpopulation	Zweckmäßige Vergleichstherapie
Erwachsene Patienten mit chronischer HBV-Infektion ohne orale antivirale Vorbehandlung	PEG-IFN-alfa-2a bzw. IFN-alfa-2a oder TDF oder ETV
Erwachsene Patienten mit chronischer HBV-Infektion mit oraler antiviraler Vorbehandlung	Patientenindividuelle antivirale Therapie unter 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
ETV=Entecavir, HBV=Hepatitis-B-Virus, IFN=Interferon, PEG=Polyethylenglykol, TDF=Tenofoviridisoproxil	

Den vom G-BA für die erwachsenen Teilpopulationen festgelegten zVT wird gefolgt. Die Teilpopulationen werden dabei definiert als *oral antiviral* nicht-vorbehandelte oder *oral antiviral* vorbehandelte erwachsene Patienten.

Die Population der Jugendlichen im Alter von mindestens 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg wurde erst im Laufe des Zulassungsverfahrens von TAF eingeschlossen. In Anbetracht der klaren Sachlage hinsichtlich der Zulassung als 1. Kriterium zur Festlegung der zVT gemäß § 6 im 5. Kapitel der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA

wurde für diese Population kein erneutes Beratungsgespräch beim G-BA beantragt und keine separate zVT angefragt:

Als zVT für oral antiviral nicht-vorbehandelte jugendliche Patienten mit chronischer HBV-Infektion und vorliegender Behandlungsindikation kommt, wie in Modul 3, Abschnitt 3.1.2 ausgeführt, nur eine Behandlung mit TDF oder ETV in Frage. Als zVT für oral antiviral vorbehandelte jugendliche Patienten kommt ausschließlich TDF in Frage, da es als einziges Arzneimittel über eine Zulassung in dieser Population verfügt.

Tabelle 4-2: Zweckmäßige Vergleichstherapie bei jugendlichen Patienten mit chronischer HBV-Infektion

Patientenpopulation	Zweckmäßige Vergleichstherapie
Jugendliche Patienten mit chronischer HBV-Infektion ohne orale antivirale Vorbehandlung	TDF oder ETV
Jugendliche Patienten mit chronischer HBV-Infektion mit oraler antiviraler Vorbehandlung	TDF
ETV=Entecavir, HBV=Hepatitis-B-Virus, TDF=Tenofoviridisoproxil	

Die Nutzenbewertung erfolgt anhand patientenrelevanter **Endpunkte** auf der Basis von randomisierten kontrollierten Studien (RCT). Folgende Endpunkte werden als patientenrelevant eingestuft und, sofern in den Studien berichtet, in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen:

- Wirksamkeit:
  - Virologisches Ansprechen (HBV-Desoxyribonukleinsäure [DNA] <29 Internationale Einheiten [IU]/mL)
  - Biochemisches Ansprechen (Alaninaminotransferase [ALT]-Normalisierung)
  - Serologisches Ansprechen (Hepatitis-B-e-Antigen [HBeAg]-Verlust und Serokonversion)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität, z. B. anhand des Short Form 36 Gesundheitsfragebogen (SF-36) und/oder EuroQol-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogen (EQ-5D)
- Unerwünschte Ereignisse:
  - Mortalität
  - Gesamtrate unerwünschter Ereignisse
  - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
  - Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4
  - Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse
  - Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

### Datenquellen

Die Bewertung des Zusatznutzens bei oral antiviral nicht-vorbehandelten und vorgebehandelten erwachsenen Patienten basiert auf einem direkten Vergleich von TAF mit TDF. Dazu liegen zwei RCT vor, in denen TAF direkt mit TDF verglichen wird. Es werden Ergebnisse zu allen relevanten Endpunkten zu Woche 96 bzw. Woche 72 für die Gesamtpopulation und getrennt nach Subgruppen dargestellt.

Grundlage für die Ergebnisse sind jeweils der klinische Studienbericht (CSR) und zusätzlich post-hoc durchgeführte Analysen zu Zielpopulation und Subgruppen.

Für jugendliche Patienten (im Alter von 12 bis <18 Jahren) liegt keine Studie vor. Somit liegen keine klinischen Daten vor, die sich zur Bewertung des Zusatznutzens in dieser Patientenpopulation eignen.

### Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Einschlusskriterien für die einzuschließenden Studien werden getrennt für die untersuchten Populationen wie folgt definiert:

- Population:
  - Oral antiviral nicht-vorbehandelte erwachsene Patienten
  - Oral antiviral nicht-vorbehandelte jugendliche Patienten
  - Oral antiviral vorbehandelte erwachsene Patienten
  - Oral antiviral vorbehandelte jugendliche Patientenjeweils mit chronischer HBV-Infektion
- Intervention: Einmal täglich 25 mg TAF
- Vergleichstherapie: TDF oder ETV oder (PEG)-IFN-alfa-2a
- Endpunkte: Virologisches, biochemisches und serologisches Ansprechen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
- Studientyp: RCT
- Studiendauer:  $\geq 48$  Wochen
- Publikationstyp: Vollpublikation, Ergebnisse aus Studienregistern oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht

Ausschlusskriterium ist jeweils das Nichterfüllen von mindestens einem der definierten Einschlusskriterien.

## Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Die eingeschlossenen Studien werden mittels CONSORT-Kriterien beschrieben und das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene wird gemäß den Vorgaben aus Anhang 4-F bewertet.

## Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Im Folgenden (Tabelle 4-3 und Tabelle 4-4) wird zusammenfassend die Ableitung des Zusatznutzens auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden nur die Endpunkte berücksichtigt, bei denen ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vorliegt und die damit fazitrelevant sind. Für diese Endpunkte werden die Ergebnisse in der Gesamtpopulation und – sofern fazitrelevant – zusätzlich Ergebnisse in Subgruppen dargestellt. Aus der Studie GS-US-320-0110 liegen Ergebnisse zu Woche 72 vor, aus der Studie GS-US-320-0108 Ergebnisse zu Woche 96.

Tabelle 4-3: Gegenüberstellung von Zusatznutzen und geringerem Nutzen von TAF im Vergleich zu TDF bei **oral antiviral nicht-vorbehandelten** Patienten mit chronischer HBV-Infektion

Zusatznutzen durch TAF im Vergleich zu TDF Effektschätzer [95%-KI], p-Wert ggf.: fazitrelevante Subgruppenergebnisse	Geringerer Nutzen durch TAF im Vergleich zu TDF Effektschätzer [95%-KI], p-Wert ggf.: fazitrelevante Subgruppenergebnisse
<b>Wirksamkeit</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung)</b> <i>AASLD</i> <u>Gesamtpopulation:</u> OR: 1,51 [1,09; 2,10], p=0,0136 (Woche 72) <i>Interaktionstest:</i> p=0,1253 (Woche 72) OR: 1,61 [1,00; 2,59], p=0,0485 (Woche 96)</li>   <li><u>Männlich: Hinweis auf geringen ZN</u> OR: 1,30 [0,87; 1,94], p=0,2058 (Woche 72) OR: 1,22 [0,66; 2,28]; p=0,5236 (Woche 96)</li>   <li><u>Weiblich: Beleg für geringen ZN</u> OR: 2,28 [1,25; 4,13], p=0,0068 (Woche 72) OR: 2,62 [1,17; 5,86]; p=0,0189 (Woche 96)</li>   <li><b>Zentrallabor</b> <u>Gesamtpopulation:</u> OR: 1,74 [1,21; 2,51], p=0,0029 (Woche 72) OR: 1,29 [0,71; 2,36], p=0,4040 (Woche 96)</li> </ul>	

Zusatznutzen durch TAF im Vergleich zu TDF Effektschätzer [95%-KI], p-Wert ggf.: fazitrelevante Subgruppenergebnisse	Geringerer Nutzen durch TAF im Vergleich zu TDF Effektschätzer [95%-KI], p-Wert ggf.: fazitrelevante Subgruppenergebnisse
<b>Sicherheit</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Nierenerkrankungen</b> <u>Gesamtpopulation: Hinweis auf geringen ZN</u>  <i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)</i> <u>Gesamtpopulation:</u> OR: 1,95 [0,72; 5,29], p=0,1902 (Woche 72) OR: 0,83 [0,32; 2,17], p=0,7022 (Woche 96)  <i>Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT)</i> <u>Gesamtpopulation:</u> Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT) traten nicht auf (Woche 72). Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT) traten nicht auf (Woche 96).  <i>Nierenfunktionsstörungen</i> <i>Veränderung eGFR<sub>CG</sub></i> <u>Gesamtpopulation:</u> MD: 2,50 [0,14; 4,86], p=0,0380 (Woche 72) MD: 3,10 [0,27; 5,93], p=0,0316 (Woche 96) Beleg für Effektmodifikation: Der signifikante Vorteil von TAF zu Woche 96 beschränkt sich auf die Region Ostasien.  <i>Veränderung eGFR<sub>CKD-EPI Cr</sub></i> <u>Gesamtpopulation:</u> MD: 0,30 [-1,03; 1,63], p=0,6594 (Woche 72) MD: 0,30 [-1,70; 2,30], p=0,7684 (Woche 96)</li> <li>• <b>Veränderungen der Knochendichte/Frakturen</b> <u>Gesamtpopulation: Beleg für beträchtlichen ZN</u>  <i>Knochenfrakturen (HLGT&amp;SMQ)</i> <u>Gesamtpopulation:</u> POR: 0,74 [0,12; 4,79], p=0,7549 (Woche 72) OR: 0,48 [0,10; 2,43], p=0,3763 (Woche 96)</li> </ul>	

<b>Zusatznutzen durch TAF im Vergleich zu TDF</b> <b>Effektschätzer [95%-KI], p-Wert</b> <b>ggf.: fazitrelevante Subgruppenergebnisse</b>	<b>Geringerer Nutzen durch TAF im Vergleich zu TDF</b> <b>Effektschätzer [95%-KI], p-Wert</b> <b>ggf.: fazitrelevante Subgruppenergebnisse</b>
<p><b><i>Osteoporose (PT)</i></b>  <u>Gesamtpopulation:</u>            POR: 0,05 [0,00; 0,55], p=0,0144 (Woche 72)            OR: 1,23 [0,23; 6,43], p=0,8085 (Woche 96)</p> <p><b><i>Osteopenie (PT)</i></b>  <u>Gesamtpopulation:</u>            POR: 0,22 [0,02; 2,47], p=0,2217 (Woche 72)            OR: 0,73 [0,12; 4,43], p=0,7321 (Woche 96)</p> <p><b><i>Veränderungen der Knochendichte</i></b>  <i>Prozentuale Veränderung der Knochendichte in der Hüfte</i>  <u>Gesamtpopulation:</u>            MD: 1,82 [1,34; 2,30], p&lt;0,0001 (Woche 72)            SMD: 0,69 [0,51; 0,87] (Woche 72)</p> <p>MD: 2,80 [2,09; 3,51], p&lt;0,0001 (Woche 96)            SMD: 1,05 [0,79; 1,31] (Woche 96)</p> <p><i>Prozentuale Veränderung der Knochendichte in der Wirbelsäule</i>  <u>Gesamtpopulation:</u>            MD: 2,04 [1,45; 2,64], p&lt;0,0001 (Woche 72)            SMD: 0,61 [0,43; 0,79] (Woche 72)</p> <p>MD: 2,21 [1,30; 3,12], p&lt;0,0001 (Woche 96)            SMD: 0,61 [0,36; 0,86] (Woche 96)</p>	
<p>AASLD=American Association for the Study of Liver Disease, ALT=Alaninaminotransferase, eGFR<sub>CG</sub>=Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach Cockcroft-Gault, eGFR<sub>CKD-EPI<sub>Cr</sub></sub>=Kreatinin-basierte geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach CKD-EPI, HLG=High Level Group Term, HLT=High Level Term, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, PT=Preferred Term, SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz, SMQ=Standardisierte MedDRA Queries, SOC=Systemorganklasse, TAF=Tenofoviralfenamid, TDF=Tenofoviridisoproxil, ZN=Zusatznutzen</p>	

Tabelle 4-4: Gegenüberstellung von Zusatznutzen und geringerem Nutzen von TAF im Vergleich zu TDF bei bei **oral antiviral vorbehandelten** Patienten mit chronischer HBV-Infektion

Zusatznutzen durch TAF im Vergleich zu TDF Effektschätzer [95%-KI], p-Wert ggf.: fazitrelevante Subgruppenergebnisse	Geringerer Nutzen durch TAF im Vergleich zu TDF Effektschätzer [95%-KI], p-Wert ggf.: fazitrelevante Subgruppenergebnisse
<b>Wirksamkeit</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li> <b>Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung)</b>  <b>AASLD</b>  <u>Gesamtpopulation:</u>  OR: 1,52 [0,83; 2,77], p=0,1720 (Woche 72)  OR: 1,31 [0,54; 3,18], p=0,5465 (Woche 96)   <b>Zentrallabor</b>  <u>Gesamtpopulation: Anhaltspunkt für geringen ZN</u>  OR: 0,94 [0,50; 1,76], p=0,8538 (Woche 72)  OR: 3,88 [1,39; 10,83], p=0,0095 (Woche 96) </li> </ul>	
<b>Sicherheit</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li> <b>Veränderungen der Knochendichte/Frakturen</b>  <u>Gesamtpopulation: Hinweis auf geringen ZN</u>   <b>Knochenfrakturen (HLGT&amp;SMQ)</b>  <u>Gesamtpopulation:</u>  POR: 0,47 [0,03; 9,02], p=0,6201 (Woche 72).  OR: 1,00 [0,09; 11,49], p=1,0000 (Woche 96)   <b>Osteoporose (PT)</b>  <u>Gesamtpopulation:</u>  POR: 4,50 [0,07; 286,10], p=0,4779 (Woche 72)  POR: 4,48 [0,07; 286,49], p=0,4795 (Woche 96)   <b>Osteopenie (PT)</b>  <u>Gesamtpopulation:</u>  POR: 0,05 [0,00; 3,21], p=0,1588 (Woche 72)  OR: 1,00 [0,09; 11,49], p=1,0000 (Woche 96) </li> </ul>	

<b>Zusatznutzen durch TAF im Vergleich zu TDF</b> <b>Effektschätzer [95%-KI], p-Wert</b> <b>ggf.: fazitrelevante Subgruppenergebnisse</b>	<b>Geringerer Nutzen durch TAF im Vergleich zu TDF</b> <b>Effektschätzer [95%-KI], p-Wert</b> <b>ggf.: fazitrelevante Subgruppenergebnisse</b>
<p><b><i>Veränderungen der Knochendichte</i></b></p> <p><i>Prozentuale Veränderung der Knochendichte in der Hüfte</i></p> <p><u>Gesamtpopulation:</u>  MD: 2,13 [1,25; 3,01], p&lt;0,0001 (Woche 72)  SMD: 0,87 [0,53; 1,20] (Woche 72)</p> <p>Hinweis auf Effektmodifikation: Der Zusatznutzen von TAF zu Woche 72 besteht in der Region Europa mit herabgestufter Wahrscheinlichkeit.</p> <p>MD: 2,03 [0,91; 3,15], p=0,0004 (Woche 96)  SMD: 0,84 [0,34; 1,35] (Woche 96)</p> <p><i>Prozentuale Veränderung der Knochendichte in der Wirbelsäule</i></p> <p><u>Gesamtpopulation:</u>  MD: 1,74 [0,58; 2,91], p=0,0033 (Woche 72)  SMD: 0,50 [0,18; 0,82] (Woche 72)</p> <p>MD: 2,14 [0,36; 3,92], 0,0182 (Woche 96)  SMD: 0,63 [0,14; 1,12] (Woche 96)</p>	
<p>AASLD=American Association for the Study of Liver Disease, ALT=Alaninaminotransferase, HLG=High Level Group Term, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, OR=Odds Ratio, POR=Peto Odds Ratio, PT=Preferred Term, SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz, SMQ=Standardisierte MedDRA Queries, TAF=Tenofoviralfenamid, TDF=Tenofoviridisoproxil, ZN=Zusatznutzen</p>	

Für jugendliche Patienten liegen keine Studien vor, die zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden können.

### **Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

Die Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt anhand der Effektschätzer und Konfidenzintervalle (KI) entsprechend der Methodik des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).

Für die Population der jugendlichen Patienten (ab 12 Jahren, mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) wird aufgrund nicht vorliegender nutzenbewertungsrelevanter Daten kein Zusatznutzen abgeleitet.

### ***Oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten***

In der Gesamtschau zeigen sich sowohl im Hinblick auf Wirksamkeitsparameter als auch hinsichtlich des Verträglichkeitsprofils deutliche Vorteile für TAF im Vergleich zur zVT.

Die hier primär als relevant betrachtete Analyse der ALT-Normalisierung anhand der Kriterien der American Association for the Study of Liver Disease (AASLD) zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil für TAF gegenüber TDF in der Gesamtpopulation. Aufgrund des Hinweises auf Effektmodifikation durch das Geschlecht wird ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen** für weibliche Patienten und ein **Hinweis für einen geringen Zusatznutzen** für männliche Patienten abgeleitet.

In beiden nutzenbewertungsrelevanten Studien können anhand der Veränderung der geschätzten glomerulären Filtrationsrate nach Cockcroft-Gault (eGFR<sub>CG</sub>) deutliche Vorteile für TAF – unabhängig vom HBeAg-Status – gezeigt werden. In Studie GS-US-320-0108 beschränkt sich dieser Vorteil jedoch aufgrund eines Belegs für Effektmodifikation auf Patienten aus Ostasien. Da die eGFR<sub>CG</sub> zu den wichtigsten Indikatoren einer langfristigen Abnahme der Nierenfunktion zählt, wird hier ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** in der Gesamtpopulation für den Endpunkt Nierenerkrankungen abgeleitet.

TAF weist unabhängig vom HBeAg-Status bezüglich Veränderungen der Knochendichte/Frakturen deutliche Vorteile gegenüber der zVT auf. Es wird ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** in der Gesamtpopulation abgeleitet.

Von besonderer Bedeutung vor dem Hintergrund der jahre- oder lebenslangen Therapie ist neben den Wirksamkeitsparametern das Verträglichkeitsprofil der Therapie. Neben Vorteilen bei der ALT-Normalisierung und gleichzeitiger Nichtunterlegenheit gegenüber TDF in weiteren Wirksamkeitsparametern kann ein deutlich verbessertes Verträglichkeitsprofil von TAF gezeigt werden. Insgesamt wird deshalb für die oral antiviral nicht-vorbehandelten Population ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet.

### ***Oral antiviral vorbehandelte Patienten***

In der Gesamtschau zeigen sich sowohl im Hinblick auf Wirksamkeitsparameter als auch hinsichtlich des Verträglichkeitsprofils deutliche Vorteile für TAF im Vergleich zur zVT.

Bei der Betrachtung der ALT-Normalisierung konnte ein signifikanter Unterschied zwischen TAF und TDF abhängig vom HBeAg-Status für Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion gezeigt werden, jedoch nur unter Verwendung der Zentrallabor-Kriterien. Hinsichtlich des biochemischen Ansprechens wird deshalb ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** von TAF in der Population der HBeAg-negativen Patienten abgeleitet.

Bezüglich der Veränderungen der Knochendichte/Frakturen weist TAF unabhängig vom HBeAg-Status in beiden nutzenbewertungsrelevanten Studien deutliche Vorteile gegenüber der zVT auf. Es wird jedoch aufgrund der herabgestuften Wahrscheinlichkeit des

Zusatznutzens von TAF für europäische Patienten in Studie GS-US-320-0110 lediglich ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** in der Gesamtpopulation abgeleitet.

Wie bereits beschrieben steht vor dem Hintergrund der jahre- oder lebenslangen Therapie neben den Wirksamkeitsparametern das Verträglichkeitsprofil der Therapie im Vordergrund. Neben Vorteilen bei der ALT-Normalisierung und gleichzeitiger Nichtunterlegenheit gegenüber TDF bei weiteren Wirksamkeitsparametern kann ein deutlich verbessertes Verträglichkeitsprofil von TAF gezeigt werden. Insgesamt wird deshalb für die oral antiviral vorbehandelte Population ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** abgeleitet.

**Gesamtfazit:**

In beiden Teilpopulationen, also unabhängig vom oral antiviralen Vorbehandlungsstatus, konnten deutliche Vorteile der Therapie mit TAF gegenüber TDF gezeigt werden, die sowohl die Wirksamkeitsparameter als auch das Verträglichkeitsprofil betreffen, und dies ohne Nachteile für TAF im Vergleich zu TDF. Vor allem in den Bereichen, die insbesondere auch hinsichtlich der jahre- oder lebenslangen Therapie von Patienten mit chronischer Hepatitis B von besonderer Bedeutung sind, weist TAF deutliche Vorteile auf. Signifikante Vorteile sind dabei bezüglich des biochemischen Ansprechens zu nennen. ALT gilt als Marker für entzündliche Prozesse und korreliert bekanntermaßen mit dem Auftreten einer Zirrhose und eines hepatozellulären Karzinoms (HCC). Die ALT-Normalisierung ist dementsprechend ein patientenrelevantes Therapieziel bei der Behandlung der chronischen Hepatitis B. Auch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) empfiehlt die Erhebung der ALT in klinischen Studien.

Hinsichtlich der chronischen HBV-Infektion ist von einer jahre- oder lebenslangen Therapie auszugehen, was wiederum die große Bedeutung des Verträglichkeitsprofils der Therapie maßgeblich in den Vordergrund stellt. Auch in diesem Bereich konnte TAF in beiden Teilpopulationen deutliche Vorteile gegenüber TDF zeigen. So wurden Vorteile im Bereich der Nierenerkrankungen festgestellt. Renale Ereignisse sind bei chronisch HBV-infizierten Patienten von besonderer Bedeutung, da aufgrund der erhöhten Lebenserwartung durch die Therapie auch deutlich mehr Komorbiditäten wie Nierenerkrankungen auftreten. Auch Glomerulonephritis und weitere Erkrankungen der Niere werden vermehrt bei chronischer Hepatitis B berichtet. Zudem nimmt die Nierenfunktion physiologisch mit zunehmendem Alter ab, so dass ein günstiges renales Nebenwirkungsprofil gerade auch in einer älter werdenden HBV-Population generell elementar ist. Dabei ist eine orale antivirale Therapie, darunter gerade auch die Therapie mit TDF, potentiell nephrotoxisch und mit renalen Nebenwirkungen assoziiert. So konnte ein Zusammenhang mit dem Auftreten renaler Ereignisse und Behandlung mit TDF beobachtet werden, d. h. die Nierenerkrankungen sind ein Verträglichkeitsparameter, welcher durch eine Therapieumstellung auf TAF eine maßgebliche Verbesserung der Therapie für Patienten mit chronischer Hepatitis B aufzeigt.

Ein weiterer Endpunkt, der Vorteile von TAF gegenüber TDF aufweist, sind die Veränderungen der Knochendichte/Frakturen. Auch hier zeigt TAF gegenüber TDF in beiden Teilpopulationen ein verbessertes Verträglichkeitsprofil, bei gleichzeitiger

Nichtunterlegenheit in der Wirksamkeit. Ein Vorteil konnte sowohl bezüglich Knochendichte in der Hüfte (in beiden Teilpopulationen) als auch in der Wirbelsäule (Teilpopulation der oral antiviral nicht-vorbehandelten Patienten) gezeigt werden. Die Bedeutung der Knochendichte und deren langfristige Auswirkungen insbesondere unter jahre- oder lebenslangen Therapien spielt für chronische HBV-Patienten eine entscheidende Rolle und wird in Abschnitt 4.5.4 ausführlich beschrieben.

Insgesamt weist TAF eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber der zVT auf. Vor dem Hintergrund einer jahre- oder lebenslangen Therapie bei unter Umständen renal und ossär per se kompromittierten chronisch HBV-infizierten Patienten stellt das verbesserte Verträglichkeitsprofil einen großen Fortschritt in der Therapie der chronischen Hepatitis B dar.

## 4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

### 4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d.h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

*Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens des Nukleotid-Analogen TAF im Vergleich zur zVT. Gemäß Fachinformation wird TAF bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren, mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) zur Behandlung chronischer Hepatitis B angewendet [1].

#### **Patientenpopulation**

Die gemäß Indikation zugelassene Patientenpopulation umfasst Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren, mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg), die mit dem HBV chronisch infiziert sind. Dies umfasst alle Patienten, bei denen im Abstand von mindestens sechs Monaten das Hepatitis-B-Oberflächen (surface)-Antigen (HBsAg) nachweisbar ist.

Die nutzenbewertungsrelevante Patientenpopulation der Erwachsenen wird nach dem oral antiviralen Therapiestatus unterschieden.

In Bezug auf die Population der Erwachsenen ergeben sich somit zwei Teilpopulationen:

- 1.) Oral antiviral nicht-vorbehandelte Teilpopulation
- 2.) Oral antiviral vorbehandelte Teilpopulation

In Bezug auf die Population der Jugendlichen im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg ist anzumerken, dass der Einschluss dieser Population erst im Laufe des Zulassungsprozesses von TAF erfolgte. Die Geschäftsstelle des G-BA empfahl daher, die Grundlagen der Festlegung der zVT unter § 6 im 5. Kapitel der VerFO des G-BA [2] heranzuziehen und die Auswahl der zVT im Dossier zu begründen [3].

### **Intervention**

Die zu bewertende Intervention ist die Monotherapie mit TAF in der Dosierung 25 mg. TAF wird einmal täglich als Filmtablette unabhängig von den Mahlzeiten oral eingenommen [1].

### **Vergleichstherapie**

Als zVT für die erwachsene Teilpopulation wurden vom G-BA folgende Therapien festgelegt (G-BA-Beratungsgespräch vom 13. Juli 2016, Niederschrift vom 21. Juli 2016) [3]:

#### ***Therapienaive, erwachsene Teilpopulation***

- (PEG-)IFN-alfa-2a oder TDF oder ETV

#### ***Therapieerfahrene, erwachsene Teilpopulation***

- 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

Der vom G-BA für die vorbehandelte erwachsene Teilpopulation festgelegten zVT der patientenindividuellen Therapie wird gefolgt. Die Teilpopulation wird dabei definiert als *oral antiviral* vorbehandelte, erwachsene Patienten (siehe auch Modul 3, Abschnitt 3.2.5). Diese Spezifizierung begründet sich darin, dass aus medizinischer Sicht gerade die Vorbehandlung mit Nukleos(t)id-Analoga für die weitere Therapieauswahl, z. B. aufgrund von Resistenzbildung, von entscheidender Bedeutung ist [4-7]. Entsprechend unterscheiden die Leitlinien der European Association for the Study of the Liver (EASL) und der Weltgesundheitsorganisation (WHO) sowie die Fachinformation von Entecavir [6-8] nach einer Vorbehandlung mit Nukleos(t)id-Analoga, jedoch nicht nach einer Vorbehandlung mit (PEG-)IFN. Da der Anteil der mit (PEG-)IFN vorbehandelten Patienten in Deutschland mit 0,2% [9] vernachlässigbar ist, kann man zudem davon ausgehen, dass der Anteil der therapieerfahrenen Patienten nahezu dem Anteil der oral antiviral vorbehandelten Patienten entspricht. Gleiches gilt für therapienaive Patienten und oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten.

Bei der Operationalisierung der zVT wird der Grund für den Therapiewechsel berücksichtigt. Ein Wechsel der Therapie muss beispielsweise nach Resistenzbildung gegen das bisherige Arzneimittel erfolgen. Verschiedene Mutationen, die zu Resistenzen gegen ADV, ETV, LAM und LdT führen, sind bekannt (siehe Modul 2 des vorliegenden Dossiers). Vor allem die Behandlung mit LAM ist diesbezüglich als problematisch anzusehen [10]. Neben der Resistenzbildung während der LAM-Monotherapie ist auch die sekundäre Entstehung weiterer Resistenzen aufgrund bereits vorhandener Resistenzen von Bedeutung. So ist

beispielsweise die Anwendbarkeit von ETV dahingehend eingeschränkt, dass LAM-resistente Patienten bereits zwei der drei Mutationen, die einer ETV-Resistenz zugrunde liegen, aufweisen. Das Risiko, sekundäre Mutationen auszubilden, ist deutlich erhöht. Deshalb ist ETV für diese Teilpopulation nicht indiziert [8, 11, 12].

Die deutsche Leitlinie empfiehlt bei nicht ausreichendem Therapieansprechen oder Resistenz, also einer Umstellungsindikation, folgende Anpassung der Therapie:

- LAM, ETV, LdT: Therapieumstellung auf TDF
- ADV: Therapieumstellung auf ETV oder TDF
- TDF: additives Nukleosid-Analogon oder Therapieumstellung auf ETV [4].

Die überwiegende Zahl (90,8 bzw. 95,0% der Patienten im TDF-Arm) der in die beiden nutzenbewertungsrelevanten Zulassungsstudien eingeschlossenen, oral antiviral vorbehandelten Patienten wurde vor Studienbeginn nicht mit TDF behandelt. Der Einschluss dieser Patienten in die klinischen Studien zu TAF durch den Prüfarzt lässt den Rückschluss zu, dass sie als nicht optimal versorgt eingeschätzt wurden und entsprechend eine Umstellungsindikation vorlag. Als Gründe für eine suboptimale Versorgung kommen virologisches Versagen bzw. das Auftreten von Resistenzen oder Unverträglichkeiten gegenüber der bisherigen Therapie und/oder die Erwartung, mögliche negative Langzeitfolgen der bisherigen Therapie zu vermeiden, in Frage. Um die Therapie adäquat zu individualisieren, müssen vorbehandelte Patienten mit einer Umstellungsindikation entsprechend der patientenindividuellen Voraussetzungen auf eine neue Therapie umgestellt werden. Leitlinien empfehlen TDF als Therapie bei HBV-infizierten Patienten und als erste Option im Rahmen einer Therapieanpassung bei nicht ausreichendem virologischen Ansprechen oder Resistenzentwicklung unter einer Monotherapie mit LAM, ETV oder LdT. Nach unzureichendem virologischen Ansprechen/Resistenz unter dem nicht mehr zur Primärtherapie empfohlenen Wirkstoff ADV wird ebenfalls TDF und alternativ auch ETV empfohlen [4]. Beide Substanzen weisen eine hohe Resistenzbarriere auf. Unter TDF sind auch in der Langzeitbeobachtung keine Resistenzen nachgewiesen worden [13]. Entsprechend stellt für diese mit oral antiviralen Substanzen vorbehandelten Patienten eine Therapieumstellung auf eine TDF-haltige Therapie die empfohlene und somit patientenindividuell optimierte antivirale Therapie dar.

Bei den Patienten, die bereits vor Einschluss in die Studie mit TDF behandelt wurden, ist unklar, ob eine Umstellungsindikation vorliegt; da jedoch lediglich 5,0% der Patienten im TDF-Arm in Studie GS-US-320-0108 bzw. 9,2% der Patienten im TDF-Arm in Studie GS-US-320-0110 – und somit deutlich unter 20% – bereits eine TDF-haltige Therapie eingenommen haben, ist dies im vorliegenden Fall nicht relevant.

Als zVT für oral antiviral nicht-vorbehandelte, jugendliche Patienten mit chronischer Hepatitis B und vorliegender Behandlungsindikation kommt wie in Modul 3, Abschnitt 3.1.2, ausgeführt eine Behandlung mit TDF und ETV in Frage. Als zVT für oral antiviral

vorbehandelte jugendliche Patienten kommt ausschließlich TDF in Frage, da es als einziges Arzneimittel über eine Zulassung in dieser Population verfügt.

### Endpunkte

Die Nutzenbewertung erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte auf der Basis von RCT. Folgende Endpunkte werden als patientenrelevant eingestuft und in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen:

- Wirksamkeit
  - Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <LLOQ [29 IU/mL])
  - Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung)
  - Serologisches Ansprechen (HBeAg-Verlust und Serokonversion)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität z. B. anhand des SF-36 oder EQ-5D
- Unerwünschte Ereignisse:
  - Mortalität
  - Gesamtrate unerwünschter Ereignisse
  - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
  - Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4
  - Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse
  - Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

### Studientypen

Da RCT mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind, liefern sie, sofern methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt, die für die Nutzenbewertung einer medizinischen Intervention zuverlässigsten Ergebnisse. Entsprechend werden der Zusatznutzenbewertung RCT zugrunde gelegt.

#### 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

*Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.*

Gemäß den im vorherigen Abschnitt 4.2.1 definierten Komponenten der Fragestellung zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von TAF in den entsprechenden Teilpopulationen wird nach klinischen Studien gesucht, die die folgenden Kriterien erfüllen.

Eine Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien und deren Begründung findet sich in Tabelle 4-5 und Tabelle 4-6 (oral antiviral nicht-vorbehandelte und oral antiviral vorbehandelte erwachsene bzw. jugendliche Patienten (ab 12 Jahren, mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg).

Tabelle 4-5: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss für den Vergleich von TAF zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei **oral antiviral nicht-vorbehandelten und oral antiviral vorbehandelten erwachsenen Patienten**

	<b>Einschlusskriterien</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>
Population	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis B ohne orale antivirale Vorbehandlung</li> <li>• Erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis B mit oraler antiviraler Vorbehandlung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit anderen Infektionen</li> <li>• Gesunde Personen</li> <li>• Kinder unter 18 Jahren</li> </ul>
Intervention	Einmal täglich 25 mg TAF	Andere Intervention oder abweichende Dosierungen
Vergleichstherapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oral antiviral nicht-vorbehandelte Erwachsene: (PEG)-IFN-alfa-2a oder TDF oder ETV</li> <li>• Oral antiviral vorbehandelte Erwachsene: Patientenindividuelle antivirale 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</li> </ul>	Andere Vergleichstherapie oder von der jeweilig zugelassenen Dosierung abweichende Dosierungen
Endpunkte	Mindestens einer der folgenden Endpunkte wird berichtet: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Virologisches Ansprechen (HBV-DNA &lt;29 IU/mL)</li> <li>• Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung)</li> <li>• Serologisches Ansprechen (HBeAg-Verlust und Serokonversion)</li> </ul>	Keiner der genannten patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lebensqualität</li> <li>Unerwünschte Ereignisse</li> </ul>	
Studientyp	RCT	Nicht-randomisierte, nicht-kontrollierte Studien (Beobachtungsstudien, nicht-interventionelle Studien, einarmige Studien, nicht-vergleichende Studien, nicht-randomisierte vergleichende Studien)
Studiendauer	≥48 Wochen	<48 Wochen
Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisse aus Studienregistern oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	<ul style="list-style-type: none"> <li>Review-Artikel</li> <li>Case Reports</li> <li>Keine Vollpublikation (z. B. Notes, News, Short Surveys, Conference Abstracts)</li> <li>Studienregistereintrag, auf welchem keine Ergebnisse verfügbar sind</li> <li>Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden</li> </ul>

ALT=Alaninaminotransferase, CONSORT=Consolidated Standards of Reporting Trials, DNA=Desoxyribonukleinsäure, ETV=Entecavir, HBeAg=Hepatitis-B-e-Antigen, HBV=Hepatitis-B-Virus, IFN=Interferon, IU=Internationale Einheit, PEG=Polyethylenglykol, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, TAF=Tenofoviralfenamid, TDF=Tenofoviridisoproxil

Tabelle 4-6: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss für den Vergleich von TAF zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei **oral antiviral nicht-vorbehandelten und oral antiviral vorbehandelten jugendlichen Patienten**

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Population	<ul style="list-style-type: none"> <li>Jugendliche Patienten im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit chronischer Hepatitis B ohne orale antivirale Vorbehandlung</li> <li>Jugendliche Patienten im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit chronischer Hepatitis B mit oraler antiviraler Vorbehandlung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Patienten mit anderen Infektionen</li> <li>Gesunde Personen</li> <li>Kinder unter 12 Jahren und Erwachsene ab 18 Jahren</li> <li>Körpergewicht unter 35 kg</li> </ul>
Intervention	Einmal täglich 25 mg TAF	Andere Intervention oder abweichende Dosierungen
Vergleichstherapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>Jugendliche (mind. 12 Jahre, mit einem Körpergewicht von mind. 35 kg) ohne oraler antiviraler Vorbehandlung: TDF oder ETV</li> <li>Jugendliche (mind. 12 Jahre, mit einem Körpergewicht von mind.</li> </ul>	Andere Vergleichstherapie oder von der jeweilig zugelassenen Dosierung abweichende Dosierungen

	<b>Einschlusskriterien</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>
	35 kg) mit oraler antiviraler Vorbehandlung: TDF	
Endpunkte	Mindestens einer der folgenden Endpunkte wird berichtet: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Virologisches Ansprechen (HBV-DNA &lt;29 IU/mL)</li> <li>• Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung)</li> <li>• Serologisches Ansprechen (HBeAg-Verlust und Serokonversion)</li> <li>• Lebensqualität</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse</li> </ul>	Keiner der genannten patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet
Studientyp	RCT	Nicht-randomisierte, nicht-kontrollierte Studien (Beobachtungsstudien, nicht-interventionelle Studien, einarmige Studien, nicht-vergleichende Studien, nicht-randomisierte vergleichende Studien)
Studiendauer	≥48 Wochen	<48 Wochen
Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisse aus Studienregistern oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Review-Artikel</li> <li>• Case Reports</li> <li>• Keine Vollpublikation (z. B. Notes, News, Short Surveys, Conference Abstracts)</li> <li>• Studienregistereintrag, auf welchem keine Ergebnisse verfügbar sind</li> <li>• Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden</li> </ul>
<small>ALT=Alaninaminotransferase, CONSORT=Consolidated Standards of Reporting Trials, DNA=Desoxyribonukleinsäure, ETV=Entecavir, HBeAg=Hepatitis-B-e-Antigen, HBV=Hepatitis-B-Virus, IU=Internationale Einheit, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil</small>		

## **Begründung der Wahl der Einschlusskriterien für Studien für den direkten Vergleich**

### ***Population***

Die definierte Population ergibt sich aus dem Wortlaut der Zulassung für TAF:

„Vemlidy wird bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren, mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) zur Behandlung chronischer Hepatitis B angewendet“[1].

Entsprechend dem G-BA Beratungsgespräch zur zVT vom 13. Juli 2016 [3] werden die Teilpopulationen der therapienaiven und der therapieerfahrenen Patienten separat betrachtet. Hierbei werden die Teilpopulationen spezifisch nach oral antiviral nicht-vorbehandelten und oral antiviral vorbehandelten Patienten unterschieden (siehe Abschnitt 4.2.1). Diese Unterscheidung bezieht sich sowohl auf die erwachsene als auch auf die jugendliche Teilpopulation.

### ***Intervention***

Gemäß VerfO hat die frühe Nutzenbewertung auf der Basis der Zulassung zu erfolgen. Diese Forderung beinhaltet die zulassungskonforme Gabe des zu bewertenden Arzneimittels in Bezug auf Dosierung und Anwendungsmodalitäten. Die Intervention ergibt sich aus dem zu bewertenden Arzneimittel TAF, das laut Fachinformation, unabhängig von der Teilpopulation, einmal täglich in einer Dosis mit 25 mg oral eingenommen wird. Die Einnahme von TAF kann unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen.

### ***Vergleichstherapie***

Das Kriterium der Vergleichstherapie ergibt sich gemäß Festlegung des G-BA vom 13. Juli 2016 [3] und unterscheidet die Teilpopulationen der therapienaiven und der therapieerfahrenen erwachsenen Patienten. Hierbei werden die Teilpopulationen spezifisch nach oral antiviral nicht-vorbehandelten und oral antiviral vorbehandelten Patienten unterschieden (siehe Abschnitt 4.2.1).

Die zVT für oral antiviral nicht-vorbehandelte erwachsene Patienten ist somit (PEG)-IFN-alfa-2a oder TDF oder ETV. Für die oral antiviral vorbehandelte erwachsene Patientenpopulation ist die zVT eine patientenindividuelle Therapie, unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.

Für erwachsene Patienten folgt Gilead Sciences (nachfolgend als Gilead bezeichnet) den Festlegungen des G-BA im Beratungsgespräch [3].

Für jugendliche Patienten werden die Grundlagen der Festlegung der zVT unter § 6 im 5. Kapitel der VerfO des G-BA zur Auswahl der zVT herangezogen. Als zVT für oral antiviral nicht-vorbehandelte jugendliche Patienten mit chronischer Hepatitis B und vorliegender Behandlungsindikation kommt, wie in Modul 3, Abschnitt 3.1.2 ausgeführt, eine Behandlung mit TDF und ETV in Frage. Als zVT für oral antiviral vorbehandelte jugendliche Patienten, d. h. mit vorliegender Behandlungsindikation, kommt nur TDF als einziges Arzneimittel mit Zulassung in der Indikation in Frage.

### ***Endpunkte***

Zur Darstellung des Zusatznutzens soll auf patientenrelevante Zielgrößen in den Dimensionen Mortalität, Morbidität (krankheitsbedingt und therapieassoziiert) und Lebensqualität Bezug genommen werden [2, 14, 15]. Diese Endpunkte entsprechen den in der Indikation etablierten

und in Leitlinien der EMA empfohlenen primären und sekundären Endpunkten zur adäquaten Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit einer HBV-Behandlung [16].

### ***Studientyp***

RCT sind, sofern der jeweiligen Fragestellung entsprechend und methodisch adäquat durchgeführt, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Es wird somit ausschließlich nach RCT gesucht.

### ***Studiendauer***

Das Kriterium der Mindeststudiendauer ergibt sich aus der Leitlinie der EMA für Studien zur Behandlung der chronischen Hepatitis-B-Infektion, die einen Ausschluss der Unterlegenheit nach zwölf oder mehr Monaten als adäquat bewertbar einstuft. Auch wenn ein Effekt der Überlegenheit möglicherweise bereits nach sechs Monaten gezeigt werden kann, wird jedoch für die adäquate Bewertung ebenfalls eine Studiendauer von mindestens zwölf Monaten empfohlen [16]. Dies gilt sowohl für oral antiviral nicht-vorbehandelte als auch für oral antiviral vorbehandelte Patienten.

### ***Publikationstyp***

Zur Bewertung des Verzerrungspotenzials einer Studie und damit der Festlegung der Ergebnissicherheit sind umfassende Informationen über die klinische Studie erforderlich. Dies ist nur durch einen Studienbericht oder eine Vollpublikation gewährleistet. Auch ein ausführlicher Ergebnisbericht in Studienregistern kann eine Bewertung der Studie ermöglichen und wird im Einzelfall geprüft.

## **4.2.3 Informationsbeschaffung**

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

### **4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers**

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Die bibliografische Literaturrecherche wird in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials) durchgeführt, wobei für jede Datenbank eine sequentielle, individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt wird. Bei allen Recherchen werden nur Studien am Menschen berücksichtigt. Studien an gesunden Teilnehmern werden nicht berücksichtigt. Mithilfe von aktuell validierten Filtern wird eine Einschränkung auf RCT vorgenommen. Für die Suche wird die Plattform OVID verwendet.

Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel TAF, die einen direkten Vergleich mit der jeweiligen zVT erlauben, sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt.

Die Details zur Suchstrategie und das Datum der Suche sind in Anhang 4-A beschrieben. Die im Volltext ausgeschlossenen Publikationen sind in Anhang 4-C aufgeführt.

#### 4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Die Studienregistersuche wird in den Portalen [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)), Klinische Prüfungen

PharmNet.Bund ([www.pharmnet-bund.de](http://www.pharmnet-bund.de)) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: [apps.who.int/trialsearch](http://apps.who.int/trialsearch)) durchgeführt. Es wird nach abgeschlossenen, laufenden und abgebrochenen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel TAF, welches mit den jeweiligen zVT verglichen wird, gesucht.

Die Ergebnisse der Studienregistersuche nach RCT, die einen direkten Vergleich mit der jeweiligen zVT erlauben, sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben.

Die Details zur Suchstrategie und das Datum der Suche sind in Anhang 4-B beschrieben. Die ausgeschlossenen Studien sind im Anhang 4-D aufgelistet.

#### 4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

*Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.*

Das Screening der Ergebnisse aus der bibliografischen Literaturrecherche und der Studienregistersuche wird von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt. Dabei werden die Studien anhand der in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien auf ihre Relevanz geprüft. Im Falle von Diskrepanzen hinsichtlich der Bewertung der Relevanz, findet eine Diskussion zur Klärung des Ein- oder Ausschlusses statt.

#### 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

##### A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen

- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

#### B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

*Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Die für die Fragestellung relevanten Studien werden hinsichtlich ihrer Aussagekraft bewertet. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgt entsprechend der Vorgaben der Dossievorlage. Basis der Bewertung sind Informationen aus den Studienberichten, Studienprotokollen und Analyseplänen der jeweiligen klinischen Studien.

#### **Bewertung des Verzerrungspotenzials**

Sowohl allgemeine (endpunktübergreifende) als auch endpunktspezifische Gesichtspunkte werden untersucht. Entsprechend der Verfo des G-BA zur Bewertung des Nutzens von

Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V vom 23. August 2016 [2] werden dabei folgende Aspekte bewertet:

***Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene:***

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- Ergebnisunabhängige Berichterstattung
- Sonstige Aspekte (z. B. intransparenter Patientenfluss)

***Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:***

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat (ITT)-Prinzips
- Ergebnisunabhängige Berichterstattung
- Sonstige Aspekte (z. B. inadäquate statistische Methodik)

Die Bewertungen des Verzerrungspotenzials der Einzelstudien werden tabellarisch zusammengefasst. Gemäß Verfo wird das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Abschließend wird unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte das Verzerrungspotenzial auf Ebene der Endpunkte als „hoch“ oder „niedrig“ eingestuft. Von einem „niedrigen“ Verzerrungspotenzial wird ausgegangen, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Eine relevante Verzerrung liegt vor, falls sich die Aussagen und Schlussfolgerungen bezüglich der Ergebnisse bei Behebung des verzerrenden Aspektes verändern würden. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führt nicht zum Ausschluss aus der Bewertung. Die Klassifizierung dient vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials für jede Studie und jeden Endpunkt (bzw. jede Operationalisierung) richtet sich nach den Hinweisen der Bewertungsbögen in Anhang 4-F.

## **4.2.5 Informationssynthese und -analyse**

### **4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien**

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung

eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)<sup>1</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>2</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>3</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

*Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Im vorliegenden Dossier werden die in die Bewertung einfließenden Studien anhand von Design-Charakteristika (Studiendesign, Studiendauer, Zahl der randomisierten Patienten, Ort und Zeitraum der Studiendurchführung, Interventionen, primäres Zielkriterium und relevante sekundäre Zielkriterien) beschrieben. Die Beschreibung der Design-Charakteristika deckt die im CONSORT-Statement angegebenen Items 2b bis 14 ab. Darüber hinaus wird der Patientenfluss in den Einzelstudien mithilfe der Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart dargestellt.

#### **4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien**

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

*Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob*

---

<sup>1</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

<sup>2</sup> Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

<sup>3</sup> Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

*unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.*

Für jede der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien wird die jeweils untersuchte Studienpopulation genau charakterisiert. Hierfür werden neben demografischen Charakteristika auch die den Krankheitsstatus beschreibenden Charakteristika der Studienpopulationen betrachtet.

Die demografischen Charakteristika umfassen

- Alter,
- Geschlecht,
- Baseline Body Mass Index (BMI) und
- Rasse.

Als krankheitsbeschreibende Faktoren werden, sofern verfügbar,

- HBV-DNA zu Baseline,
- ALT zu Baseline
- HBV-Genotyp
- Erkrankungsdauer (HBV-positiv)
- Orale antivirale Vorbehandlung mit Nukleos(t)id-Analoga
- Zirrhose und
- FibroTest Score zu Baseline

beschrieben. Darüber hinaus werden die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) nach Cockcroft-Gault (eGFR<sub>CG</sub>) zu Baseline und die Disposition der Patienten mit Angabe der Gründe für einen vorzeitigen Abbruch der Studie oder der Behandlung beschrieben. Der Patientenfluss der Studien wird in einem Flow-Chart dargestellt.

Die Ergebnisse der Einzelstudien werden mittels patientenrelevanter Endpunkte dargestellt und einander gegenübergestellt. Die folgenden in den Studien untersuchten Endpunkte werden als patientenrelevant betrachtet und entsprechend in die Nutzenbewertung eingeschlossen:

- Wirksamkeit:
  - Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <29 IU/mL)
  - Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung)
  - Serologisches Ansprechen (HBeAg-Verlust und Serokonversion)

- Unerwünschte Ereignisse:
  - Mortalität
  - Gesamtrate unerwünschter Ereignisse
  - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
  - Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4
  - Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse
  - Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse:
    - Nierenerkrankungen
      - Erkrankungen der Nieren und Harnwege (Systemorganklasse [SOC])
      - Nierenversagen und –funktionsstörungen (High Level Term [HLT])
      - Nierenfunktionsstörungen
        - Veränderung der eGFR<sub>CG</sub>
        - Veränderung der Kreatinin-basierten eGFR nach CKD-EPI (eGFR<sub>CKD-EPI Cr</sub>)
    - Veränderungen der Knochendichte/Frakturen
      - Knochenfrakturen (High Level Group Term [HLGT] & standardisierte MedDRA Queries [SMQ])
      - Osteoporose (Preferred Term [PT])
      - Osteopenie (PT)
      - Veränderungen der Knochendichte in der Hüfte und in der Wirbelsäule

Als Effektschätzer für die Einzelstudien werden für binäre Variablen das Odds Ratio (OR), das relative Risiko (RR) sowie die Risikodifferenz (RD) berechnet. Zur Interpretation der Ergebnisse wird primär das OR herangezogen. Inkonsistenzen zwischen den Effektschätzern (OR und RR) werden im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse diskutiert.

Für den Fall, dass bei binären Variablen in mindestens einem Behandlungsarm bei  $\leq 1\%$  der Patienten Ereignisse aufgetreten sind, wird das Peto Odds Ratio (POR) berechnet und primär für die Zusatznutzenableitung herangezogen. Entsprechend werden Subgruppenanalysen in diesen Fällen ebenfalls basierend auf dem POR berechnet. Zwar kann die Berechnung des POR im Falle von unausgeglichene Gruppengrößen in der Studienpopulation (z. B. 2:1 Randomisierung) zu einer verzerrten Schätzung führen [17], dennoch wird auch in diesen Fällen das POR berechnet und primär zur Zusatznutzenableitung herangezogen, sofern sich die Robustheit des Ergebnisses über die Effektschätzer (POR, OR, RR) zeigt.

Für kontinuierliche Variablen wird die Mittelwertdifferenz (MD) berechnet. Bei einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen wird in diesen Fällen außer bei den renalen Surrogatparametern (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.4) zusätzlich, zur Abschätzung

der klinischen Relevanz des Unterschieds, die standardisierte MD (SMD) mittels Hedges'  $g$  berechnet [18]. Dazu wird die Lage des KI in Bezug auf eine Irrelevanzgrenze herangezogen. Dieses Verfahren ist äquivalent zum Testen verschobener Nullhypothesen, wenn man verlangt, dass das gesamte KI auf der richtigen Seite der Irrelevanzgrenze liegt [19]. Falls keine validierte Irrelevanzgrenze vorhanden ist, wird die SMD (Hedges'  $g$ ) und die Lage des KI bezogen auf die Irrelevanzgrenze 0,2 betrachtet [18].

Effektschätzer, KI, p-Werte und Heterogenitätsmaße werden, wenn nicht gesondert gekennzeichnet, mittels der im Cochrane Handbook ([www.handbook.cochrane.org](http://www.handbook.cochrane.org)) beschriebenen Methodik zusätzlich mit der Software R unter Verwendung des Pakets *meta* berechnet.

Analysen, die im Rahmen der Auswertung der klinischen Studie für den Zulassungsprozess durchgeführt wurden, werden als solche gekennzeichnet. Eine Kennzeichnung von Analysen, die für die vorliegende Nutzenbewertung zusätzlich durchgeführt werden, erfolgt nicht. Die Patientenrelevanz und Validität der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte werden im Folgenden begründet.

## **Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte**

### ***Wirksamkeit***

#### *Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <29 IU/mL)*

Der HBV-DNA-Spiegel ist seit langem ein anerkannter Marker für die Therapieüberwachung bei der chronischen Hepatitis B [4-7, 20, 21]. Nationale und internationale Leitlinien empfehlen eine regelmäßige Überwachung des HBV-DNA-Spiegels während der Therapie [4-7]. Auch die EMA empfiehlt die Erhebung des Virus-DNA-Spiegels in klinischen Studien [16]. Der Endpunkt Virologisches Ansprechen ist klar mit Mortalitäts- und Morbiditäts-Endpunkten korreliert. So ist die HBV-DNA u. a. als Prädiktor für die Entwicklung eines HCC zu sehen [22], welches die Lebenserwartung beeinträchtigt. Eine hohe Viruslast, gemessen anhand der HBV-DNA, stellt einen Risikofaktor für das Fortschreiten der Erkrankung [7] und insbesondere für das Auftreten einer Zirrhose [5, 20, 21, 23, 24] und eines HCC dar [5, 20-22]. Patienten mit einer anhaltend niedrigen Viruslast (und anhaltend normale Transaminasen) zeigen eine geringe HBV-assoziierte Morbidität und Sterblichkeit. Eine dauerhafte Senkung der HBV-DNA unter die Nachweisgrenze ist somit direkt patientenrelevant. Daher ist diese das Ziel der antiviralen Therapie der chronischen HBV-Infektion [4].

Virologisches Ansprechen war in beiden eingeschlossenen RCT operationalisiert als ein HBV-DNA-Wert <29 IU/mL bei der letzten Messung im Analysefenster. Dies entsprach der Untergrenze der Quantifizierbarkeit bei dem verwendeten Assay [25, 26]. Nichtansprechen war operationalisiert als ein HBV-DNA-Wert  $\geq 29$  IU/mL bei der letzten Messung im Analysefenster, Therapieabbruch oder fehlenden Daten zum HBV-DNA-Wert. Die Verwendung eines einheitlichen Assays in beiden Studien gewährleistet eine standardisierte und einheitliche Beurteilung der virologischen Wirksamkeit.

### *Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung)*

Auch das biochemische Ansprechen ist als Marker etabliert [4, 7, 20]. Die Veränderung des ALT-Serumspiegels korreliert mit dem Auftreten einer Zirrhose [5] und eines HCC [5, 21, 22]. Sie gilt als Marker für histologisch nachweisbare entzündliche Prozesse [20]. Bei Veränderung des ALT-Serumspiegels spricht man von einem Risikofaktor für ein HCC [27] sowie erhöhter Mortalität durch HCC und andere Lebererkrankungen [28]. Nationale und internationale Leitlinien empfehlen daher eine regelmäßige Überwachung der ALT während der Therapie [4-7]. Auch die EMA empfiehlt die Erhebung der ALT in klinischen Studien [16].

Das biochemische Ansprechen wurde in beiden eingeschlossenen RCT operationalisiert als der Anteil der Patienten mit Normalisierung des ALT-Wertes innerhalb von 48 Wochen, zum einen nach dem Normbereich des Zentrallabors, zum anderen nach den Kriterien der AASLD [5]. Die Verwendung einheitlicher Normbereiche in beiden Studien gewährleistet eine standardisierte und einheitliche Beurteilung der biochemischen Wirksamkeit.

### *Serologisches Ansprechen (HBeAg-Verlust und Serokonversion)*

Das HBeAg ist als prognostischer Marker etabliert und kennzeichnet das Ausmaß und den Verlauf der viralen Replikation [29]. Eine Serokonversion bei HBeAg-positiven Patienten, d. h. der Nachweis von Antikörpern gegen HBeAg (anti-HBe) kann mit einer spontanen Verbesserung der Erkrankung einhergehen, insbesondere mit einer verringerten HBV-DNA-Replikation sowie der Normalisierung des ALT-Serumspiegels. Oft geht eine Serokonversion von HBeAg zu anti-HBe einer klinischen Heilung der chronischen Erkrankung (inklusive HBsAg-Verlust) voraus [4] und ist somit mit verbesserten Überlebenschancen und einer geringeren Morbidität assoziiert [24]. Anti-HBe ist demnach ein Marker für die immunologische Kontrolle der Infektion und erlaubt eine Beendigung antiviraler Therapien [7].

In den Leitlinien werden regelmäßige Tests auf HBeAg bzw. anti-HBe empfohlen [4, 6]. Auch die EMA empfiehlt den Test auf HBeAg-Verlust in klinischen Studien [16].

Das serologische Ansprechen wurde in Studie GS-US-320-0110 als Anteil der Patienten mit HBeAg-Verlust oder Serokonversion (anti-HBe) operationalisiert.

### *Unerwünschte Ereignisse*

Neben den erwünschten Wirkungen eines Arzneimittels treten in vielen Fällen auch unerwünschte Ereignisse auf, die den Patienten neben der eigentlichen Erkrankung physisch und psychisch belasten können. Die Bedeutung unerwünschter Ereignisse ist abhängig von ihrer Schwere, ihrer Häufigkeit, ihrer Behandelbarkeit bzw. der Reversibilität ihrer Symptome.

Neben Wirksamkeitsparametern werden auch unerwünschte Ereignisse als Endpunkte in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Relevante Ereignisse waren die Mortalität, die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse Grad 3-4, Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen sowie

unerwünschte Ereignisse, die in Zusammenhang mit Intervention oder zVT von besonderem Interesse sind. Es wurde jeweils der Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis im Zeitraum zwischen der ersten und letzten Behandlungsdosis +30 Tage (bzw. mittlere/prozentuale Veränderung relevanter Parameter ab Baseline) zwischen den Behandlungsarmen verglichen.

Die unerwünschten Ereignisse, die im Zusammenhang mit TAF bzw. der zVT von besonderem Interesse sind, werden im Folgenden diskutiert:

### *Nierenerkrankungen*

#### Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC); Nierenversagen und –funktionsstörungen (HLT)

Aufgrund der großen Bedeutung von Nierenerkrankungen bei HBV-Infizierten sowie des Zusammenhangs zwischen renalen Ereignissen und der Behandlung mit TDF werden renale Ereignisse in den TAF-Studien umfassend monitoriert und als relevant eingeschätzt [30, 31].

Die Relevanz von nicht-klinischen Endpunkten zu Nierenerkrankungen wird im Folgenden beschrieben.

#### Nierenfunktionsstörungen (Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate: $eGFR_{CG}$ , $eGFR_{CKD-EPI Cr}$ )

Erhöhter Kreatininwert, Nierenversagen und proximale renale Tubulopathie (einschließlich Fanconi-Syndrom) konnten unter oraler antiviraler Therapie beobachtet werden [30-32]. Somit werden die Erkrankungen der Nieren und Harnwege, insbesondere Nierenversagen und –funktionsstörungen, im vorliegenden Nutzendossier als relevant erachtet.

Der allgemein beste Gesamtindex der Nierenfunktion ist die GFR. Die direkte Bestimmung der GFR geht mit einem erheblichen klinischen Aufwand einher, weshalb sie auf Basis verschiedener renaler Marker mittels unterschiedlicher Formeln geschätzt, d. h. errechnet ( $eGFR$ ) wird [33]. Der den Formeln zugrunde liegende renale Marker ist dabei primär das Serum-Kreatinin, dessen Bestimmung zur Abschätzung der  $eGFR$  vor Therapie und regelmäßig während der Therapie empfohlen wird [4]. Als harnpflichtiges Endprodukt des muskulären Stoffwechsels wird Kreatinin konstant gebildet und glomerulär, teils auch tubulär sezerniert; das Serum-Kreatinin hängt damit direkt von der glomerulären Filtration ab. Da die Exkretionsrate u. a. von Alter, Geschlecht, Rasse und Körpergröße abhängt und damit patientenindividuell unterschiedlich ist, gehen neben dem klinisch bestimmten Serum-Kreatinin auch die genannten patientenindividuellen Parameter in die Berechnung der  $eGFR$  ein [34]. Für die Berechnung der  $eGFR$  gibt es verschiedene Formeln. Der wesentliche Vorteil bei der empfohlenen Kreatinin-basierten Berechnung der  $eGFR$  ist die adäquate Berücksichtigung der relevanten Einflussfaktoren wie Alter, Geschlecht und Gewicht ( $eGFR_{CG}$ ), respektive Rasse ( $eGFR_{CKD-EPI Cr}$ ). Entsprechend der primären Berücksichtigung der  $eGFR_{CG}$  in den vorliegenden klinischen Studien wird die  $eGFR_{CG}$  primär berichtet; die  $eGFR_{CKD-EPI Cr}$  wird als Sensitivitätsanalyse ergänzend zur Überprüfung der Robustheit der Daten herangezogen und fließt damit ebenfalls in die Nutzenableitung ein.

Die eGFR ist eine Komponente der exkretorischen Funktion der Niere, wird aber allgemein als der beste Gesamtindex für die Nierenfunktion akzeptiert, da sie nach einem weitreichenden Strukturschaden üblicherweise beeinträchtigt ist und sich die meisten anderen Nierenfunktionen bei einer chronischen Nierenerkrankung (CKD) parallel zur eGFR vermindern [34]; eine GFR von  $<60 \text{ mL/min/1,73m}^2$  ist definitionsgemäß eines der Kriterien für das Vorliegen einer CKD. Wie in Abschnitt 4.5.4 beschrieben, ist die eGFR ein valider Surrogatparameter für unterschiedliche klinische Endpunkte wie terminale Niereninsuffizienz (ESRD) kardiovaskuläre Erkrankungen sowie für die Gesamtmortalität [35]. Hinsichtlich der Progression einer CKD kann eine sichere Veränderung der eGFR angenommen werden, wenn die eGFR um mehr als 25% im Vergleich zu Baseline abfällt; ein dauerhafter Abfall der eGFR um mehr als  $5 \text{ mL/min/1,73m}^2$  pro Jahr wird als schnell progredient bewertet. Von einem Anstieg der Mortalität kann ausgegangen werden, wenn die eGFR unter  $75 \text{ mL/min/1,73m}^2$  fällt, respektive die Albumin/Kreatinin-Ratio im Urin (UACR) auf mehr als  $10 \text{ mg/g}$  ansteigt [34].

Zudem kann eine Verschlechterung der Nierenfunktion nicht nur patientenrelevante Maßnahmen erforderlich machen, sondern stellt auch eine negative, potentiell erschreckende Information für den Patienten dar. Das IQWiG beschreibt Patientenrelevanz in der Nutzenbewertung zu Belatacept im gleichen Themenkontext wie folgt [36]: „Für die Patientenrelevanz ist [...] entscheidend, wie ein Patient fühlt, seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann, und ob er überlebt“ – demgemäß ist auch die Gefühlslage des Patienten ein Indikator für Patientenrelevanz.

Da die Nierenfunktion per se kontinuierlich und mit steigendem Alter abnimmt<sup>4</sup>, beschleunigt jede zusätzliche Beeinträchtigung den Abfall der Nierenfunktion in den kritischen Bereich  $<75 \text{ mL/min/1,73m}^2$  – entsprechend muss jede Abnahme der Nierenfunktion als patientenrelevant erachtet werden, und zwar unabhängig von der absoluten Höhe der eGFR oder der Höhe des Abfalls.

Entsprechend der Ausführungen ist die eGFR als patientenrelevant einzustufen.

#### *Veränderungen der Knochendichte/Frakturen*

Aufgrund des Zusammenhangs zwischen Knochenfrakturen, Osteopenie/Osteoporose und dem besonderen Interesse im Rahmen der chronischen HBV-Therapie, insbesondere unter TDF-Behandlung [30, 31], wurden diese Ereignisse in den Studien zu TAF umfassend monitoriert und hier als relevant eingeschätzt. Die Relevanz von nicht-klinischen Endpunkten zu Veränderungen der Knochendichte/Frakturen wird im Folgenden beschrieben.

Der Knochenstoffwechsel, respektive die Knochenmineraldichte (BMD), ist insbesondere bei chronisch HBV-Erkrankten besonders relevant, da chronische HBV-Patienten eine erniedrigte BMD aufweisen [37]. Byrne et al. zeigen in einer Kohortenstudie mit 18.796 unbehandelten

---

<sup>4</sup> Die glomeruläre Filtrationsrate ist bei der Geburt niedrig und steigt bereits im zweiten Lebensjahr auf den Erwachsenen-Level an. Etwa ab dem 20. Lebensjahr beträgt die jährliche Abnahme etwa  $1 \text{ mL/min/1,73m}^2$  pro Jahr [34].

chronischen HBV-Erkrankten, 7.777 behandelten chronischen HBV-Erkrankten und 979.751 Nicht-HBV-Infizierten, dass ein Zusammenhang zwischen BMD und dem Risiko, eine Fraktur der Hüfte zu erleiden, besteht.

Entsprechend den Angaben auf der Internetseite des Osteoporose Selbsthilfegruppen Dachverbands e.V. ist die einzige Möglichkeit der frühen Osteoporose-Diagnosestellung vor dem Auftreten von Frakturen die Quantifizierung der Knochendichte. Die bevorzugte Methode zur Messung der Knochendichte ist die Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA)-Methode in verschiedenen Arealen des Skelettes, um die unterschiedlichen Knochenstrukturen entsprechend abzubilden (üblicherweise in Hüfte bzw. proximaler Oberschenkelknochen und Lendenwirbelsäule) [38-40].

Aufgrund der verminderten Knochendichte und dem erhöhten Frakturrisiko bei HBV-Infizierten einerseits und der Bedeutung der Knochendichtemessung zur frühen Osteoporose-Diagnose andererseits wird der Endpunkt Veränderungen der Knochendichte als valider Surrogatparameter für die patientenrelevanten Endpunkte Frakturen bzw. Osteopenie/Osteoporose erachtet.

Für eine ausführliche Begründung der Patientenrelevanz der Surrogatparameter siehe Abschnitt 4.5.4.

Die relevanten unerwünschten Ereignisse in Zusammenhang mit der nicht-substanzspezifischen zVT bei oral antiviral vorbehandelten Patienten („patientenindividuelle Therapie [...]“) werden vor folgendem Hintergrund erst nach der Ermittlung des Studienpools definiert: Da die verschiedenen antiviralen Substanzen mit unterschiedlichen unerwünschten Ereignissen assoziiert sind, kann bei einer individuellen antiviralen Therapie als zVT keine Auswahl an relevanten unerwünschten Ereignissen im Vorhinein festgelegt werden. Eine Festlegung kann nur abhängig von der tatsächlich verwendeten antiviralen Vergleichssubstanz erfolgen, was wiederum von den für die Nutzenbewertung herangezogenen Studien abhängt. Sobald der Studienpool und somit die Vergleichssubstanzen bei dieser Patientenpopulation feststehen, werden die in Zusammenhang mit den entsprechenden Vergleichssubstanzen relevanten und noch nicht durch andere Sicherheitsendpunkte abgedeckten unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse festgelegt.

Die Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)-basierte Erfassung der Ereignisse als SOC, respektive HLT bzw. PT, stellt ein objektives und standardisiertes Vorgehen zur Erhebung von Ereignissen einer bestimmten Gruppe dar und wird hier somit als primär relevant erachtet.

Die SOC, die die Erkrankungen des Skeletts beinhaltet, umfasst auch die hier nicht relevanten Erkrankungen von Skelettmuskulatur und Bindegewebe und ist damit für den relevanten

Kontext zu breit gefasst. Vor diesem Hintergrund werden hier speziell die primär relevanten Parameter Veränderungen der Knochendichte/Frakturen direkt betrachtet [41, 42].

Generell kommt dem Verträglichkeits- und Sicherheitsprofil bei einer jahre- bzw. lebenslang einzunehmenden Therapie eine besondere Bedeutung zu: Nebenwirkungen können die Adhärenz negativ beeinflussen [43] und bereits kurze Unterbrechungen oder Therapiephasen mit suboptimaler Adhärenz könnten, vor allem bei Nukleos(t)id-Analoga mit niedriger Resistenzbarriere, zu einem Anstieg der Viruslast mit nachfolgender Resistenzbildung führen [44].

Vor diesem Hintergrund reflektieren die Verträglichkeitsendpunkte die therapieassoziierte Morbidität der Patienten und sind somit unmittelbar patientenrelevant. Zudem können sie mit der Notwendigkeit einer Therapieumstellung oder mit einem Therapieabbruch einhergehen. Beides kann zu einem erhöhten Risiko für ein virologisches Versagen führen [13, 44].

Die Erhebung der unerwünschten Ereignisse erfolgte standardisiert und nach den Regeln der International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) Good Clinical Practice (GCP). Multiple Ereignisse pro Patient in den jeweiligen Kategorien unerwünschter Ereignisse wurden nur einmal gezählt, um Doppelungen zu vermeiden.

#### 4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z.B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten<sup>5</sup> erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz

---

<sup>5</sup> DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>6</sup> werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes  $I^2$  und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität<sup>7</sup> erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

*Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Die Meta-Analyse ist ein statistisches Verfahren, um die Ergebnisse mehrerer Studien, die die gleiche Frage untersuchen, quantitativ zu einem Ergebnis zusammenzufassen und dadurch die Aussagekraft (Genauigkeit der Effektschätzer) gegenüber Einzelstudien zu erhöhen.

Sind die in die Nutzenbewertung einzuschließenden Einzelstudien hinreichend ähnlich in ihrer Fragestellung, in ihren Populations- und Designcharakteristika und die zu kombinierenden Studienresultate für die einzelnen Endpunkte hinreichend homogen (Bewertung der Heterogenität auf Basis des Heterogenitätstests bzw.  $I^2$ -Maß), erfolgt die quantitative Zusammenfassung der Studienresultate mittels einer Meta-Analyse.

Sofern berichtet, werden primär die Resultate aus ITT-Analysen kombiniert. Alle Meta-Analysen basieren auf einem Modell mit zufälligen Effekten (REM). Für binäre Variablen wird die Mantel-Haenszel-Methodik und für kontinuierliche Variablen die Inverse Varianz-Methode verwendet.

Zur Interpretation der Resultate werden Maße zur Bewertung und Quantifizierung von Heterogenität (siehe unten) herangezogen. Falls Effekt- oder Streuungsmaße der Einzelstudien nicht verfügbar sind, können diese, wenn möglich, durch Angaben aus den Studienberichten berechnet oder approximiert werden.

Für dichotome Endpunkte wird der Therapieeffekt in der Meta-Analyse anhand des OR und des RR zusammengefasst. Wenn Studien in die Meta-Analyse eingeschlossen werden, in welchen in mindestens einem Behandlungsarm  $\leq 1\%$  Ereignisse auftraten, wird – sofern

---

<sup>6</sup> Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. *Analysing data and undertaking meta-analyses*. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

<sup>7</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. *Measuring inconsistency in meta-analyses*. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

sinnvoll – zusätzlich das POR berechnet und als primär relevant betrachtet. In diesen Fällen basiert die Meta-Analyse auf einem Modell mit festen Effekten (FEM).

Für kontinuierliche Variablen werden MD berechnet. Bei einem signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen, wird in diesen Fällen außer bei den renalen Surrogatparametern (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.4) der Unterschied anhand der SMD auf klinische Relevanz geprüft (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2).

Effektschätzer, KI, p-Werte und Heterogenitätsmaße werden, wenn nicht gesondert gekennzeichnet, mittels der im Cochrane Handbook ([www.handbook.cochrane.org](http://www.handbook.cochrane.org)) beschriebenen Methodik zusätzlich mit der Software R unter Verwendung des Pakets `meta` berechnet.

Die zusammenfassende Darstellung der Resultate der Einzelstudien sowie eine visuelle Einschätzung möglicher Heterogenität der Studienergebnisse erfolgt mithilfe eines Forest-Plots, in dem die Therapieeffekte der Einzelstudien (sowie – im Fall hinreichender Homogenität – ein zusammenfassender Effektschätzer) mit dem entsprechenden KI abgetragen werden. Falls sich in der Meta-Analyse signifikante Heterogenität zwischen den Einzelstudien zeigt, die nicht erklärt werden kann, wird zwar ein Gesamtschätzer unter Einschluss aller Studien berechnet, dieser wird jedoch nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Falls nur eine Einzelstudie vorhanden ist oder die Einzelstudien klinische Heterogenität aufweisen, werden deren Ergebnisse nur tabellarisch dargestellt.

Die quantitative Untersuchung der statistischen Heterogenität erfolgt mithilfe eines statistischen Heterogenitätstests (Q-Statistik, p-Wert) und der Berechnung der  $I^2$ -Statistik, wobei zur Feststellung von statistisch signifikanter Heterogenität primär der p-Wert des Heterogenitätstest herangezogen wird [45]. Zur Feststellung statistischer Heterogenität wird ein Signifikanzlevel von 0,2 verwendet. Für die  $I^2$ -Statistik gelten die im Cochrane-Handbuch beschriebenen Grenzwerte für Heterogenität (>50% indiziert erhebliche Heterogenität) ([www.handbook.cochrane.org](http://www.handbook.cochrane.org)). Ist die statistische Heterogenität nicht bedeutsam, d. h.  $p > 0,2$  (Heterogenitätstest), so wird ein zusammenfassender Schätzer berechnet. Im Fall erheblicher Heterogenität werden mögliche Ursachen der Heterogenität diskutiert und mittels Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen untersucht.

In folgenden Fällen werden keine Meta-Analysen durchgeführt bzw. die Ergebnisse werden nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen:

- Falls nur eine für die Fragestellung relevante RCT zur Verfügung steht.
- Falls die Studien aufgrund klinischer Heterogenität einen zusammenfassenden Schätzer nicht sinnvoll und nicht interpretierbar erscheinen lassen. Klinische Heterogenität versteht sich dabei als die Variabilität zwischen bzw. die Vielfältigkeit (diversity) bezüglich Studiencharakteristika, Populationscharakteristika, Begleiterkrankungen, Begleitbehandlungen, Endpunktoperationalisierungen, Beobachtungsdauer, etc.

In diesen Fällen werden die Resultate zu patientenrelevanten Endpunkten, wie in der/den Einzelstudie(n) analysiert, dargestellt.

Im Falle von signifikanter Heterogenität in der Meta-Analyse wird bei gleichgerichteten Effekten und statistisch signifikanten Ergebnissen in mindestens zwei der in die Meta-Analyse eingeschlossenen Studien der Gesamtschätzer für die Nutzenbewertung herangezogen, wenn die Studien ein Gesamtgewicht von mindestens 80% am Gesamtschätzer hatten.

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

*Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Auf Studienebene dienen Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Robustheit gegenüber methodischer Variation. Dabei können z. B. die Wahl der Auswertungspopulation (ITT-Population vs. alternative Population), der Imputationsalgorithmus (Missing=Failure vs. Missing=Excluded), die Endpunktoptimalisierung (Bewertung des Endpunkts über verschiedene Messungen) oder der Einschluss von Patienten, die aus besonderen Gründen nicht in der primären Analyse berücksichtigt wurden, variiert werden. Dabei ist man auf die Verfügbarkeit solcher Analysen aus den Einzelstudien angewiesen.

Des Weiteren können Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse im Rahmen von Meta-Analysen für unter anderem folgende Faktoren durchgeführt werden:

- Qualität/Verzerrungspotenzial der Einzelstudien (Welchen Effekt hatte der Ausschluss von Studien, deren Verzerrungspotenzial als „hoch“ eingestuft wird bzw. die aus bestimmten Gründen abweichende Ergebnisse erwarten lassen?)
- Wahl des Effektmaßes (RR statt OR)

#### 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte

Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

*Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Es werden Subgruppenanalysen durchgeführt, um zu überprüfen, ob der Therapieeffekt über die Subgruppen hinweg konstant ist oder ob es Hinweise für eine Effektmodifikation gibt. Datenquellen für Subgruppenresultate sind Subgruppenanalysen aus Studienberichten sowie post-hoc Analysen. Folgende Subgruppen werden getrennt betrachtet:

- Alter,
- Geschlecht,

sowie als Maß der Krankheitsschwere:

- HBV-DNA zu Baseline und
- ALT zu Baseline

durchgeführt.

In Abschnitt 4.3.1.3.2 werden die Cut-offs und die Relevanz der Subgruppenanalysen begründet.

Möglicherweise variierende Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen werden mittels Interaktionstests bewertet. Zur Ableitung von Hinweisen oder Belegen auf Effektmodifikation wird ein auf dem Q-Test basierender p-Wert herangezogen. Bedeutsame Heterogenität zwischen den Subgruppen wird ab einem p-Wert von  $<0,20$  angenommen. Dabei besteht bei einem p-Wert von  $\geq 0,05$  und  $<0,20$  ein Hinweis auf Effektmodifikation und ab  $p < 0,05$  wird ein Beleg für Effektmodifikation abgeleitet. Bei einem signifikanten Gesamtschätzer und einem statistisch signifikanten Effekt in einer Subgruppe sowie einem nicht signifikanten Effekt in der anderen Subgruppe führt ein Hinweis auf Effektmodifikation zu einer Herabstufung der Aussagesicherheit der Nutzensaussage für die Subgruppe mit dem nicht signifikanten Effekt.

Eine detaillierte tabellarische Darstellung von Subgruppenresultaten erfolgt nur für Subgruppenanalysen, die einen statistisch signifikanten Interaktionstest ( $p < 0,20$ ) aufweisen. Alle weiteren Subgruppenanalysen werden lediglich anhand ihres p-Wertes aus dem Interaktionstest dargestellt.

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich<sup>8</sup>. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“<sup>9</sup>, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“<sup>10</sup> oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“<sup>11</sup>, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem

<sup>8</sup> Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

<sup>9</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>10</sup> Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

<sup>11</sup> Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>12</sup>.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen<sup>13</sup>.

*Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:*

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Da im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung keine indirekten Vergleiche durchgeführt werden, wird auf eine Beschreibung der Methodik des indirekten Vergleichs verzichtet.

---

<sup>12</sup> B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

<sup>13</sup> Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

### 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

#### 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

*Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:*

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
<b>Oral antiviral nicht-vorbehandelte und oral antiviral vorbehandelte Erwachsene</b>					
GS-US-320-0108	ja	ja	laufend	96 Wochen +48 Wochen Open-Label-Verlängerungsphase	TAF 25 mg TDF 300 mg
GS-US-320-0110	ja	ja	laufend	96 Wochen +48 Wochen Open-Label-Verlängerungsphase	TAF 25 mg TDF 300 mg
<b>Oral antiviral nicht-vorbehandelte und oral antiviral vorbehandelte Jugendlichen (ab 12 Jahren, mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg)</b>					
--					
TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Studienstatus ist zum 18. Januar 2017 abgebildet.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-7 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
<b>Oral antiviral nicht-vorbehandelte und oral antiviral vorbehandelte Erwachsene</b>	
--	--
<b>Oral antiviral nicht-vorbehandelte und oral antiviral vorbehandelte Jugendlichen (ab 12 Jahren, mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg)</b>	
--	--

#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem

*Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.*

*[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]*

*Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

*Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.*

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel TAF wurde am 18. Januar 2017 durchgeführt. Diese erzielte insgesamt 31 Treffer (ohne Duplikate), die zunächst auf Grundlage von Titel und Abstract nach den in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien überprüft wurden.

Oral antiviral nicht-vorbehandelte und oral antiviral vorbehandelte Erwachsene: 29 Treffer wurden anhand Titel und Abstract ausgeschlossen, zwei relevante Publikationen wurden identifiziert (siehe Abbildung 1).

Oral antiviral nicht-vorbehandelte und oral antiviral vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren, mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg: 31 Treffer wurden anhand Titel und Abstract ausgeschlossen, es wurden keine relevanten Publikationen identifiziert (siehe Abbildung 2).

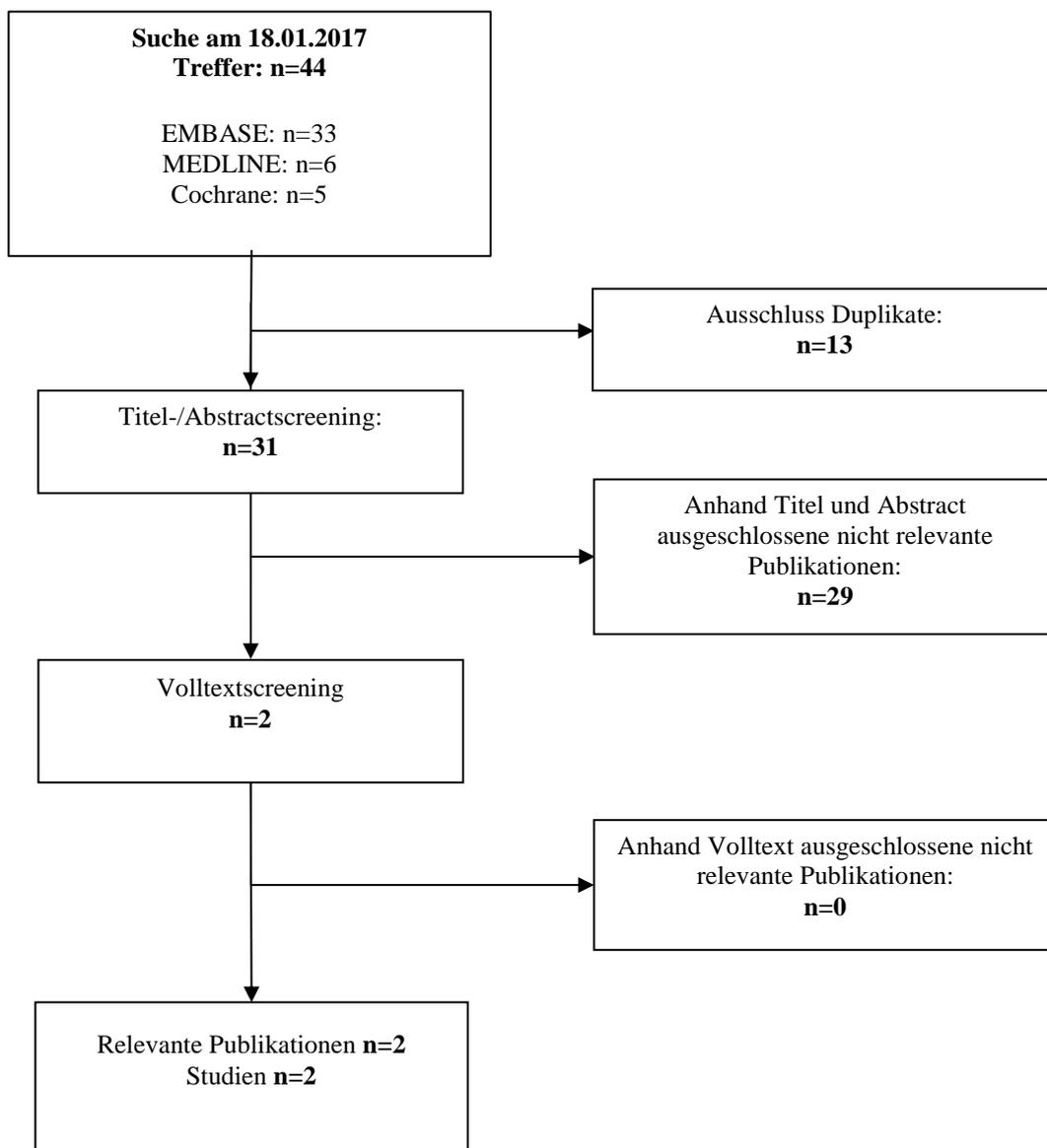


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Oral antiviral nicht-vorbehandelte und oral antiviral vorbehandelte Erwachsene)

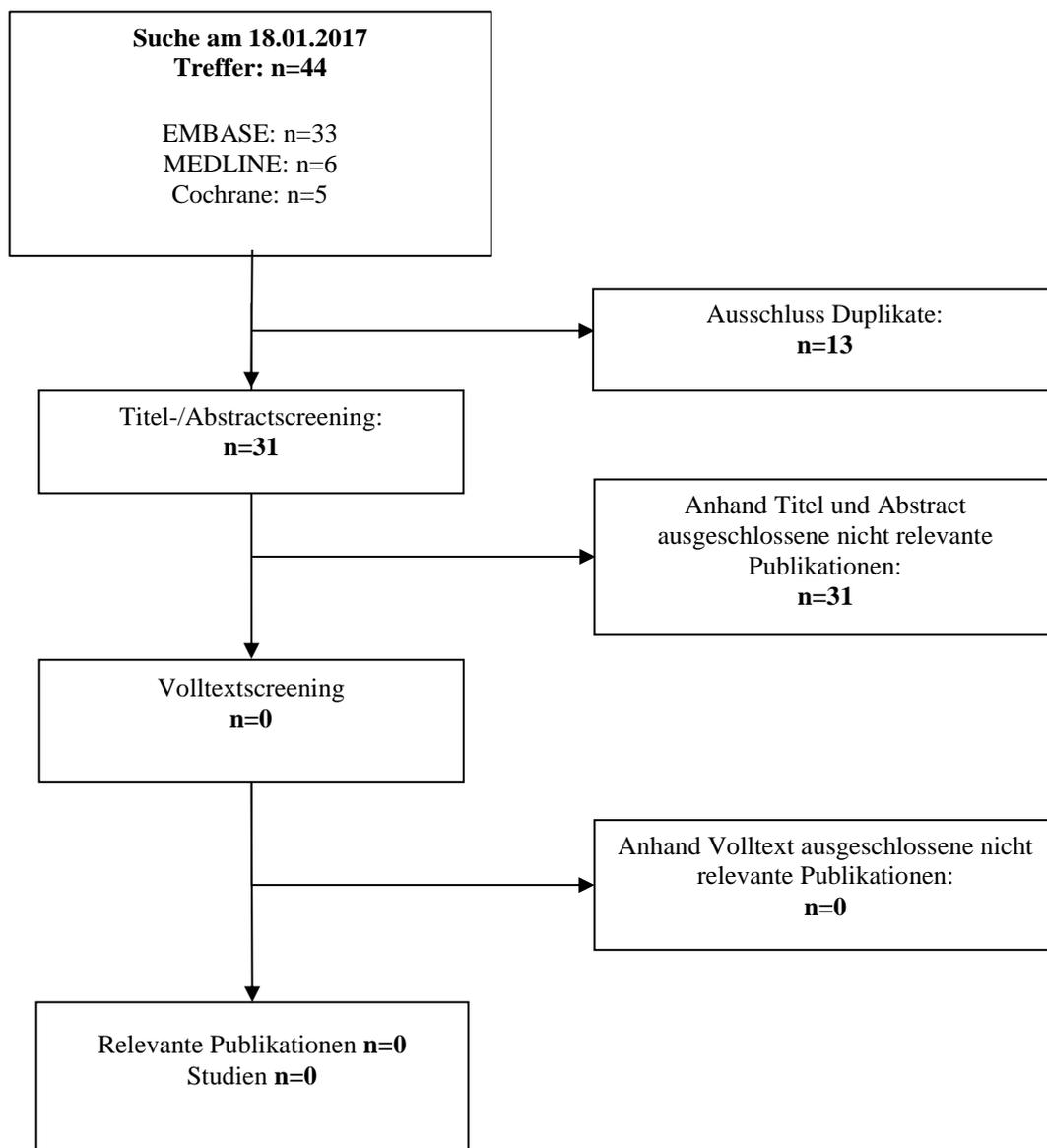


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Oral antiviral nicht-vorbehandelte und oral antiviral vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren, mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg)

#### 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert

wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
<b>Oral antiviral nicht-vorbehandelte und oral antiviral vorbehandelte Erwachsene</b>				
GS-US-320-0108	clinicaltrials.gov [46] EU-CTR [47] ICTRP [48, 49] PharmNet.Bund [50]	ja	nein	laufend
GS-US-320-0110	clinicaltrials.gov [51] EU-CTR [52] ICTRP [53, 54] PharmNet.Bund [55]	ja	nein	laufend
<b>Oral antiviral nicht-vorbehandelte und oral antiviral vorbehandelte Jugendlichen (ab 12 Jahren, mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg)</b>				
Es wurden keine relevanten Studien identifiziert.				
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. EU-CTR=EU Clinical Trials Register, ICTRP=International Clinical Trials Registry Platform Search Portal				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Studienstatus ist zum 18. Januar 2017 abgebildet.

#### 4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien

einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>Oral antiviral nicht-vorbehandelte und oral antiviral vorbehandelte Erwachsene</b>						
<b>placebokontrolliert</b>						
--						
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
GS-US-320-0108	ja	ja	nein	ja [26]	ja [46-50]	ja [56]
GS-US-320-0110	ja	ja	nein	ja [25]	ja [51-55]	ja [57]
<b>Oral antiviral nicht-vorbehandelte und oral antiviral vorbehandelte Jugendlichen (ab 12 Jahren, mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg)</b>						
<b>placebokontrolliert</b>						
--						
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
--						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

Aus Übersichtlichkeitsgründen werden die Studien GS-US-320-0108 und GS-US-320-0110 im Folgenden mit GS108 und GS110 abgekürzt.

### **4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

#### **4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen**

*Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.*

Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie</b>	<b>Studiendesign</b> <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<b>Population</b> <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	<b>Interventionen</b> <b>(Zahl der randomisierten Patienten)</b>	<b>Studiendauer</b> <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<b>Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte</b>
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> Kontrolliert: 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)  Vorbehandelt:	<u>Screening:</u> 30 Tage <u>Behandlung:</u> Kontrolliert: 96 Wochen  Offene Behandlung mit TAF mindestens weitere 48 Wochen <u>Follow-Up:</u> 24 Wochen	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: 6, Russland: 12, Singapur: 3, Spanien:	<u>Primärer Endpunkt:</u> Virologisches Ansprechen mit HBV-DNA <29 IU/mL zu Woche 48 <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Virologisches Ansprechen mit

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>Studie</b>	<b>Studiendesign</b> <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<b>Population</b> <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	<b>Interventionen</b> <b>(Zahl der</b> <b>randomisierten</b> <b>Patienten)</b>	<b>Studiendauer</b> <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	<b>Ort und Zeitraum</b> <b>der Durchführung</b>	<b>Primärer</b> <b>Endpunkt;</b> <b>patientenrelevante</b> <b>sekundäre</b> <b>Endpunkte</b>
			TAF (n=138) TDF (n=69)		2, Südkorea: 22, Taiwan: 8, Türkei: 5, UK: 4, USA: 15)  <u>Studienperiode:</u> 8/2013 – 06/2016 (Woche 72 Datenschnitt)	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 4-12: 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 4-13: 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 <sup>a</sup>		GS110 Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion <sup>b</sup>	
	TAF N=225	TDF N=110	TAF N=444	TDF N=223
<b>Alter (Jahre)</b>				
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)
<b>Altersgruppe (Jahre)</b>				
<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)
<b>Geschlecht n (%)</b>				
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 <sup>a</sup>		GS110 Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion <sup>b</sup>	
	TAF N=225	TDF N=110	TAF N=444	TDF N=223
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>				
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)
<b>Rasse n (%)</b>				
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)	32 (14,3)
Andere	2 (0,9)	1 (0,9)	0	1 (0,4)
<b>Log<sub>10</sub> der HBV-DNA (IU/mL)</b>				
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)
<b>HBV-DNA Kategorien n (%)</b>				
<10 <sup>7</sup> IU/mL	190 (84,4)	95 (86,4)		
≥10 <sup>7</sup> IU/mL - <10 <sup>8</sup> IU/mL	27 (12,0)	14 (12,7)	245 (55,2)	118 (52,9)
≥10 <sup>8</sup> IU/mL	8 (3,6)	1 (0,9)	199 (44,8)	105 (47,1)
<b>ALT (U/L)</b>				
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)
<b>ALT Level n (%)</b>				
≤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 <sup>a</sup>		GS110 Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion <sup>b</sup>	
	TAF N=225	TDF N=110	TAF N=444	TDF N=223
<b>HBV-Genotyp n (%)</b>				
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.
<b>Erkrankungsdauer (HBV-positiv) (Jahre)</b>				
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)
<b>Orale antivirale Vorbehandlung mit Nukleos(t)id-Analoga n (%)</b>				
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)
<b>Zirrhose n (%)</b>				
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
<b>FibroTest Score</b>				
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)
<b>eGFR<sub>CG</sub> (mL/min)</b>				
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)
<sup>a</sup> Der HBeAg-Status von jeweils einem Patienten pro Arm änderte sich nach dem Screening von negativ zu positiv				
<sup>b</sup> 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 <sub>CG</sub> =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 4-14: 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 HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion <sup>a</sup>		GS110 Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion <sup>b</sup>	
	TAF N=60	TDF N=30	TAF N=137	TDF N=69
<b>Alter (Jahre)</b>				
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)
<b>Altersgruppe (Jahre)</b>				
<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)
<b>Geschlecht n (%)</b>				
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)
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>				
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)
<b>Rasse n (%)</b>				
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
<b>HBV-DNA (IU/mL)</b>				
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)
<b>HBV-DNA Kategorien n (%)</b>				
<10 <sup>7</sup> IU/mL	40 (66,7)	21 (70,0)	64 (46,7)	32 (46,4)
≥10 <sup>7</sup> IU/mL - <10 <sup>8</sup> IU/mL	15 (25,0)	6 (20,0)	73 (53,3)	37 (53,6)
≥10 <sup>8</sup> IU/mL	5 (8,3)	3 (10,0)		

Studie	Oral antiviral vorbehandelte Patienten			
	GS108 Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion <sup>a</sup>		GS110 Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion <sup>b</sup>	
	TAF N=60	TDF N=30	TAF N=137	TDF N=69
<b>ALT (U/L)</b>				
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)
<b>ALT Level n (%)</b>				
≤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)
<b>HBV-Genotyp n (%)</b>				
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
<b>Erkrankungsdauer (HBV-positiv) (Jahre)</b>				
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)
<b>Orale antivirale Vorbehandlung mit Nukleos(t)id-Analoga n (%)</b>				
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)
<b>Zirrhose n (%)</b>				
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
<b>FibroTest Score</b>				
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)

Studie	Oral antiviral vorbehandelte Patienten			
	GS108 Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion <sup>a</sup>		GS110 Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion <sup>b</sup>	
	TAF N=60	TDF N=30	TAF N=137	TDF N=69
<b>eGFR<sub>CG</sub> (mL/min)</b>				
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)
<sup>a</sup> Der HBeAg-Status von jeweils einem Patienten pro Arm änderte sich nach dem Screening von negativ zu positiv				
<sup>b</sup> 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 <sub>CG</sub> =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=Tenofovirafenamid, TDF=Tenofoviridisoproxil, ULN=Obergrenze des Normbereichs				

Tabelle 4-15: 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)	36 (8,1)	19 (8,5)
Gründe				
Einverständnis zurückgezogen	4 (1,8)	3 (2,7)	16 (3,6)	8 (3,6)
Unerwünschtes Ereignis	4 (1,8)	1 (0,9)	5 (1,1)	3 (1,3)
Schwangerschaft	0	0	5 (1,1)	1 (0,4)
Prüfarzt Entscheidung	1 (0,4)	1 (0,9)	3 (0,7)	2 (0,9)
Protokoll-spezifisiertes 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)	1 (0,2)	2 (0,9)
Sponser brach Studie ab	0	0	0	0
Krankheitsprogression	0	0	0	0
HBsAg Serokonversion	0	0	2 (0,5)	0

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
Behandlung bis Datenschnitt abgeschlossen	106 (47,1)	53 (48,2)	111 (25,0)	54 (24,2)
Bis Datenschnitt noch in Behandlung	103 (45,8)	49 (44,5)	297 (66,9)	150 (67,3)
Vorzeitiger Abbruch der Studie	16 (7,1)	10 (9,1)	30 (6,8)	19 (8,5)
Gründe				
Einverständnis zurückgezogen	5 (2,2)	4 (3,6)	15 (3,4)	9 (4,0)
Unerwünschtes Ereignis	3 (1,3)	2 (1,8)	1 (0,2)	2 (0,9)
Schwangerschaft	0	1 (0,9)	4 (0,9)	1 (0,4)
Prüfarzt Entscheidung	1 (0,4)	0	5 (1,1)	1 (0,4)
Protokoll-spezifiziertes Abbruchkriterium	0	0	0	0
Tod	0	1 (0,9)	2 (0,5)	1 (0,4)
Fehlende Wirksamkeit	0	0	0	0
Non-Compliance mit Behandlung	1 (0,4)	1 (0,9)	1 (0,2)	2 (0,9)
Protokollverletzung	0	0	0	1 (0,4)
Lost-to-follow-up	6 (2,7)	1 (0,9)	2 (0,5)	2 (0,9)
Sponser 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)	414 (93,2)	204 (91,5)
HBeAg=Hepatitis-B-e-Antigen, HBsAg=Hepatitis-B-Oberflächen (surface)-Antigen, HBV=Hepatitis-B-Virus, TAF=Tenofoviralfenamid, TDF=Tenofoviridisoproxil				

Tabelle 4-16: 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)	4 (5,8)
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)
Protokoll-spezifiziertes Abbruchkriterium	1 (1,7)	0	1 (0,7)	1 (1,4)
Tod	0	0	0	0
Fehlende Wirksamkeit	0	0	1 (0,7)	0
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
Sponser 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)	37 (27,0)	21 (30,4)
Bis Datenschnitt noch in Behandlung	29 (48,3)	14 (46,7)	89 (65,0)	44 (63,8)
Vorzeitiger Abbruch der Studie	3 (5,0)	3 (10,0)	11 (8,0)	4 (5,8)
Gründe				
Einverständnis zurückgezogen	0	1 (3,3)	3 (2,2)	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-spezifiziertes Abbruchkriterium	1 (1,7)	0	1 (0,7)	1 (1,4)
Tod	0	0	0	0

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
Fehlende Wirksamkeit	0	0	1 (0,7)	0
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
Sponser 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)	126 (92,0)	65 (94,2)

HBeAg=Hepatitis-B-e-Antigen, TAF=Tenofoviralfenamid, TDF=Tenofoviridisoproxil

*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

*Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.*

## 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 HBeAg-positiven 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 Prüfarzten 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-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 Prüfarzten 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.

### ***Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei oral antiviral vorbehandelten Patienten***

Die überwiegende Zahl (90,8 bzw. 95,0% der Patienten im TDF-Arm) der in die beiden nutzenbewertungsrelevanten Zulassungsstudien eingeschlossenen, oral antiviral vorbehandelten Patienten wurde vor Studienbeginn nicht mit TDF behandelt. Der Einschluss dieser Patienten in die klinischen Studien zu TAF durch den Prüfarzt lässt den Rückschluss zu, dass sie als nicht optimal versorgt eingeschätzt wurden und entsprechend eine Umstellungsindikation vorlag. Als Gründe für eine suboptimale Versorgung kommen virologisches Versagen bzw. das Auftreten von Resistenzen oder Unverträglichkeiten

gegenüber der bisherigen Therapie und/oder die Erwartung, mögliche negative Langzeitfolgen der bisherigen Therapie zu vermeiden, in Frage. Um die Therapie adäquat zu individualisieren, müssen vorbehandelte Patienten mit einer Umstellungsindikation entsprechend der patientenindividuellen Voraussetzungen auf eine neue Therapie umgestellt werden. Leitlinien empfehlen TDF als Therapie bei HBV-infizierten Patienten und als erste Option im Rahmen einer Therapieanpassung bei nicht ausreichendem virologischen Ansprechen oder Resistenzentwicklung unter einer Monotherapie mit LAM, ETV oder LdT. Nach unzureichendem virologischen Ansprechen/Resistenz unter dem nicht mehr zur Primärtherapie empfohlenen Wirkstoff ADV wird ebenfalls TDF und alternativ auch ETV empfohlen [4]. Beide weisen eine hohe Resistenzbarriere auf. Unter TDF sind auch in der Langzeitbeobachtung keine Resistenzen nachgewiesen worden [13]. Entsprechend stellt für diese mit oral antiviralen Substanzen vorbehandelten Patienten eine Therapieumstellung auf TDF die empfohlene und somit patientenindividuell optimierte antivirale Therapie dar. Die zVT ist somit in beiden Studien adäquat umgesetzt.

## 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  $eGFR_{CG} \geq 50$  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  $\leq 10 \times ULN$  (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 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<sub>CG</sub> lag zu Baseline im TAF-Arm im Mittel bei 104,5 mL/min und im TDF-Arm bei 98,1 mL/min (siehe Tabelle 4-13).

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 4-15).

Die Behandlungsarme sind hinsichtlich der relevanten Charakteristika ausreichend balanciert.

Entsprechend der Argumentation in Abschnitt 4.2.1 wird hier als zVT für ausschließlich mit Interferon vorbehandelte Patienten die Behandlung mit TDF gesehen, weswegen die Patienten zusammen mit gänzlich therapienaiven Patienten als oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten betrachtet werden. Dies weicht von der Einschätzung des G-BA ab, der für Interferon-vorbehandelte Patienten ebenfalls die individuelle Behandlung als zVT sieht. Da jedoch bei oral antiviral nicht-vorbehandelten Patienten lediglich 4,4% der Patienten im TAF-Arm und 7,3% der Patienten im TDF-Arm - und somit deutlich unter 20% - mit Interferon vorbehandelt wurden, hat diese Diskrepanz der Zuordnung keinen Einfluss auf die Aussagekraft der Ergebnisse.

#### *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/m<sup>2</sup> und im TDF-Arm bei 26,1 kg/m<sup>2</sup>. 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 log<sub>10</sub> IU/mL (entsprechend 7,94 x 10<sup>5</sup> IU/mL) im TAF-Arm bzw. bei 6,3 log<sub>10</sub> IU/mL (entsprechend 2,00 x 10<sup>6</sup> IU/mL) im TDF-Arm. Der Großteil der Patienten (66,7% vs. 70%) hatte eine HBV-DNA zu Baseline <10<sup>7</sup> 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<sub>CG</sub>

lag zu Baseline im TAF-Arm im Mittel bei 105,4 mL/min und im TDF-Arm bei 108,6 mL/min (siehe Tabelle 4-14).

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 4-16).

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<sub>CG</sub>  $\geq 50$  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  $\leq 10 \times \text{ULN}$  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 kg/m<sup>2</sup> und im TDF-Arm bei 24,1 kg/m<sup>2</sup>. Der Großteil der Patienten war asiatischer Herkunft (86,3% vs. 83%), die zweitgrößte Gruppe bildeten kaukasische Patienten (13,3% vs. 14,3%). Die HBV-DNA lag zu Baseline im Mittel bei 7,6 log<sub>10</sub> IU/mL (entsprechend 3,98 x 10<sup>7</sup> 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  $\leq 5xULN$  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 4-13).

8,1% der TAF-Patienten und 8,5% der TDF-Patienten brachen die Behandlung vorzeitig ab. Hauptabbruchgründe waren ein zurückgezogenes Einverständnis und unerwünschte Ereignisse. 6,8% der TAF-Patienten und 8,5% der TDF-Patienten brachen die Studie vorzeitig ab. Hauptabbruchgrund war ein zurückgezogenes Einverständnis (siehe Tabelle 4-15).

Die Behandlungsarme sind hinsichtlich der relevanten Charakteristika ausreichend balanciert.

Entsprechend der Argumentation in Abschnitt 4.2.1 wird hier als zVT für ausschließlich mit Interferon vorbehandelte Patienten die Behandlung mit TDF gesehen, weswegen die Patienten zusammen mit gänzlich therapienaiven Patienten als oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten betrachtet werden. Dies weicht von der Einschätzung des G-BA ab, der für Interferon-vorbehandelte Patienten ebenfalls die individuelle Behandlung als zVT sieht. Da jedoch bei oral antiviral nicht-vorbehandelten Patienten lediglich 7,0% der Patienten im TAF-Arm und 5,4% der Patienten im TDF-Arm - und somit deutlich unter 20% - mit Interferon vorbehandelt wurden, hat diese Diskrepanz der Zuordnung keinen Einfluss auf die Aussagekraft der Ergebnisse.

#### *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  $24,4 \text{ kg/m}^2$  und im TDF-Arm bei  $24,2 \text{ kg/m}^2$ . 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  $7,5 \log_{10} \text{ IU/mL}$  (entsprechend  $3,16 \times 10^7 \text{ IU/mL}$ ) im TAF-Arm und auch im TDF-Arm. Der Großteil der Patienten (53,3% vs. 53,6%) hatte eine HBV-DNA zu Baseline  $\geq 10^8 \text{ IU/mL}$ . 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<sub>CG</sub> lag zu Baseline im TAF-Arm im Mittel bei 118,4 mL/min und im TDF-Arm bei 112,2 mL/min (siehe Tabelle 4-14).

8% der TAF-Patienten und 5,8% der TDF-Patienten brachen die Behandlung vorzeitig ab. Hauptabbruchgründe waren ein zurückgezogenes Einverständnis und unerwünschte Ereignisse. Ebenfalls 8% der TAF-Patienten und 5,8% der TDF-Patienten brachen die Studie vorzeitig ab. Hauptabbruchgrund war ein zurückgezogenes Einverständnis (siehe Tabelle 4-16).

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 72 präsentiert. Zu diesem Zeitpunkt haben alle Patienten die Woche 72-Visite abgeschlossen oder die Behandlung vorzeitig abgebrochen.

### **Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Die Population beider eingeschlossenen Studien (erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis B) entspricht genau der Zulassung in Deutschland und deckt sowohl oral antiviral nicht-vorbehandelte als auch oral antiviral vorbehandelte Patienten sowie HBeAg-positive und –negative Patienten ab.

Für die ebenfalls von der Zulassung umfasste Population der jugendlichen Patienten ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg liegen keine Studien vor; für diese wird daher keine Aussage zum Zusatznutzen getroffen. Auch die Dosierung der Wirkstoffe entspricht in beiden Studien der deutschen Zulassung: 25 mg TAF [1] bzw. 300 mg Tenofovirdisoproxilfumarat, entsprechend 245 mg Tenofovirdisoproxil [31].

***Oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten***

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungsalltag ist aufgrund der Vergleichbarkeit der Studienpopulationen und der chronisch HBV-infizierten deutschen Population gegeben.

Daten des Robert Koch-Instituts (RKI) zeigen, dass die meisten Referenzfallmeldungen in Deutschland von Patienten im mittleren Erwachsenenalter stammen [58]. Fischer et al. berichten in ihrer bundesweiten Querschnittsstudie [59] ein Durchschnittsalter von 40 Jahren. Dies entspricht in etwa den in den Studien eingeschlossenen Patienten mit einem Durchschnittsalter von etwa 46 bzw. etwa 38 Jahren.

In beide Studien wurden mehrheitlich Männer eingeschlossen, was ebenfalls der Geschlechterverteilung in Deutschland entspricht; verschiedene Untersuchungen berichten einen Männeranteil von 65% [59] bzw. 71% [60].

Der Anteil der Patienten mit Zirrhose lag in der Studie GS108 bei 13% und in der Studie GS110 bei 11% und damit sehr nahe an dem Anteil in der deutschen Patientenpopulation (12% [59]).

***Oral antiviral vorbehandelte Patienten***

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungsalltag ist aufgrund der Vergleichbarkeit der Studienpopulationen und der chronisch HBV-infizierten deutschen Population gegeben.

Daten des RKI zeigen, dass die meisten Referenzfallmeldungen in Deutschland von Patienten im mittleren Erwachsenenalter stammen [58]. Fischer et al. berichten in ihrer bundesweiten Querschnittsstudie [59] ein Durchschnittsalter von 40 Jahren. Dies entspricht in etwa den in den Studien eingeschlossenen Patienten mit einem Durchschnittsalter von etwa 46 bzw. etwa 38 Jahren.

In beide Studien wurden mehrheitlich Männer eingeschlossen, was ebenfalls der Geschlechterverteilung in Deutschland entspricht; verschiedene Untersuchungen berichten einen Männeranteil von 65% [59] bzw. 71% [60].

Der Anteil der Patienten mit Zirrhose lag in der Studie GS-108 bei 6% und damit etwas unter dem Anteil in der deutschen Patientenpopulation (12% [59]). In der Studie GS-110 lag bei der Anteil der Patienten mit Zirrhose bei 10% und damit sehr nahe an dem Anteil in der deutschen Patientenpopulation

#### 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
GS108	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
GS110	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

#### Verzerrungspotenzial

Da in den Studien GS108 und GS110 ein IVRS/IWRS zur Randomisierung verwendet wurde, kann davon ausgegangen werden, dass die Erzeugung der Randomisierungssequenz adäquat durchgeführt wurde und die Gruppenzuteilung verdeckt war. In beiden Studien waren sowohl die Behandler als auch die Patienten verblindet. Es können keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert werden und auch sonstige Aspekte liegen nicht vor.

Das Verzerrungspotenzial wird für beide Studien als niedrig bewertet.

#### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <29 IU/mL)	Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung)	Serologisches Ansprechen (HBeAg-Verlust und Serokonversion)	Unerwünschte Ereignisse
GS108	ja	ja	ja	ja
GS110	ja	ja	ja	ja

ALT=Alaninaminotransferase, DNA=Desoxyribonukleinsäure, HBeAg=Hepatitis-B-e-Antigen, HBV=Hepatitis-B-Virus, IU=Internationale Einheit

Unter dem Endpunkt unerwünschte Ereignisse werden folgende Endpunkte gemeinsam betrachtet: Mortalität, Gesamtrate Unerwünschter Ereignisse, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4, Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

#### 4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen

(z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

#### 4.3.1.3.1 Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <29 IU/mL) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-19: Operationalisierung von Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <29 IU/mL)

Studie	Operationalisierung
GS108	Anteil an Patienten mit HBV-DNA <29 IU/mL im Analysefenster, während sie sich in randomisierter Behandlung befanden
GS110	Anteil an Patienten mit HBV-DNA <29 IU/mL im Analysefenster, während sie sich in randomisierter Behandlung befanden
DNA=Desoxyribonukleinsäure, HBV=Hepatitis-B-Virus, IU=Internationale Einheit	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <29 IU/mL in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GS108	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
GS110	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT=Intention-to-treat						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

In den beiden berücksichtigten Studien wurde virologisches Ansprechen (HBV-DNA <29 IU/mL) als primärer Endpunkt definiert. Dieser Endpunkt wurde hinsichtlich der Nichtunterlegenheit untersucht. Die Einstufung der Patienten als Ansprecher erfolgte mittels Missing=Failure sowie Missing=Excluded-Algorithmus. Die beiden verschiedenen Algorithmen waren wie folgt definiert:

**Missing=Failure (M=F):** Alle fehlenden Werte werden als Versagen gewertet (HBV-DNA  $\geq 29$  IU/mL). Im Zähler wird die Anzahl der Patienten mit HBV-DNA <29 IU/mL berücksichtigt. Im Nenner werden alle Patienten aus dem Analyse-Set berücksichtigt.

**Missing=Excluded (M=E):** Alle fehlenden Werte werden aus der Analyse ausgeschlossen, d. h. bei der Berechnung des Anteils der virologischen Ansprecher werden sowohl aus dem Zähler als auch aus dem Nenner alle fehlenden Werte entfernt.

Die Studien waren zum Nachweis der Nichtunterlegenheit zur 10%-Grenze in der Gesamtpopulation ausgelegt. Die Ergebnisse dieser Analyse werden, basierend auf Risikodifferenzen, zusätzlich beschrieben.

Die Patienten wurden nach folgenden Kriterien als virologische Ansprecher eingestuft.

Patienten wurden als **Ansprecher** definiert, wenn deren letzter im Analysefenster verfügbarer HBV-DNA-Wert bei <29 IU/mL lag, während sie sich in randomisierter Behandlung befanden.

Als virologische Versager wurden Patienten wie folgt definiert,

- letzter im Analysefenster verfügbarer HBV-DNA-Wert unter Therapie  $\geq 29$  IU/mL, oder
- fehlende HBV-DNA-Daten im Analysefenster und Therapieabbruch vor oder im Analysefenster
  - aufgrund fehlender Wirksamkeit oder
  - aus anderen Gründen als aufgrund von unerwünschten Ereignissen, Tod oder fehlender Wirksamkeit und letzter verfügbarer HBV-DNA-Wert unter Therapie  $\geq 29$  IU/mL.

Hier ist jedoch nur das virologische Ansprechen von Interesse. Entsprechend werden keine Ergebnisse zum virologischen Versagen präsentiert.

Für Studie GS108 werden Ergebnisse zum Zeitpunkt Woche 96 und für Studie GS110 zum Zeitpunkt Woche 72 dargestellt.

Das Analysefenster zu Woche 96 war in Studie GS108 definiert als Tag 644 bis einschließlich Tag 713. In Studie GS110 war das Analysefenster zu Woche 72 definiert als Tag 476 bis einschließlich Tag 531.

### Verzerrungspotenzial

Die Endpunkterheber waren in beiden Studien verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Des Weiteren liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren können nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt in beiden Studien als niedrig eingestuft.

Aufgrund des niedrigen Verzerrungspotenzials der beiden hier eingeschlossenen Studien sind die Ergebnisse jeweils mit einer hohen qualitativen Ergebnissicherheit behaftet.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

### Oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten

Tabelle 4-21: Ergebnisse für Virologisches 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 72/96)

Studie	Ersetzungsstrategie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
		N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
<b>Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion</b>						
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

Studie	Ersetzungsstrategie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
		N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
<b>Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion</b>						
GS110	M=F	444	332 (74,8)	223	163 (73,1)	1,09 [0,76; 1,57], 0,6398 1,02 [0,93; 1,13], 0,6434 0,02 [-0,05; 0,09], 0,6420
	M=F TD	444	297 (66,9)	223	148 (66,4)	1,02 [0,73; 1,44], 0,8922 1,01 [0,90; 1,13], 0,8925 0,01 [-0,07; 0,08], 0,8923
	M=F TND	444	35 (7,9)	223	15 (6,7)	1,19 [0,63; 2,22], 0,5930 1,17 [0,65; 2,10], 0,5938 0,01 [-0,03; 0,05], 0,5835
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, TD=Target Detected, TDF=Tenofoviridisoproxil, TND=Target Not Detected						

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Virologisches 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 72/96)

Studie	Ersetzungsstrategie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
		N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
<b>Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion</b>						
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
<b>Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion</b>						
GS110	M=E	420	332 (79)	204	163 (79,9)	0,95 [0,63; 1,44], 0,8048 0,99 [0,91; 1,08], 0,8034 -0,01 [-0,08; 0,06], 0,8037
	M=E TD	420	297 (70,7)	204	148 (72,5)	0,91 [0,63; 1,33], 0,6346 0,97 [0,88; 1,08], 0,6308 -0,02 [-0,09; 0,06], 0,6322
	M=E TND	420	35 (8,3)	204	15 (7,4)	1,15 [0,61; 2,15], 0,6724 1,13 [0,63; 2,03], 0,6730 0,01 [-0,03; 0,05], 0,6660
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, TD=Target Detected, TDF=Tenofoviridisoproxil, 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]: 1,09 [0,76; 1,57], p=0,6398) 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]: 0,95 [0,63; 1,44], p=0,8048) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.

**Oral antiviral vorbehandelte Patienten**

Tabelle 4-23: Ergebnisse für Virologisches 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 72/96)

Studie	Ersetzungsstrategie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
		N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
<b><i>Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion</i></b>						
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
<b><i>Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion</i></b>						
GS110	M=F	137	84 (61,3)	69	47 (68,1)	0,74 [0,40; 1,37], 0,3390 0,90 [0,73; 1,11], 0,3242 -0,07 [-0,20; 0,07], 0,3301
	M=F TD	137	73 (53,3)	69	38 (55,1)	0,93 [0,52; 1,66], 0,8081 0,97 [0,74; 1,26], 0,8069 -0,02 [-0,16; 0,13], 0,8078
	M=F TND	137	11 (8)	69	9 (13)	0,58 [0,23; 1,48], 0,2555 0,62 [0,27; 1,41], 0,2531 -0,05 [-0,14; 0,04], 0,2832
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, TD=Target Detected, TDF=Tenofoviridisoproxil, TND=Target Not Detected						

Tabelle 4-24: Ergebnisse für Virologisches 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 72/96)

Studie	Ersetzungsstrategie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
		N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
<b>Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV--Infektion</b>						
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
<b>Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV--Infektion</b>						
GS110	M=E	127	84 (66,1)	65	47 (72,3)	0,75 [0,39; 1,44], 0,3859 0,91 [0,75; 1,11], 0,3709 -0,06 [-0,20; 0,07], 0,3757
	M=E TD	127	73 (57,5)	65	38 (58,5)	0,96 [0,52; 1,76], 0,8963 0,98 [0,76; 1,27], 0,8960 -0,01 [-0,16; 0,14], 0,8962
	M=E TND	127	11 (8,7)	65	9 (13,8)	0,59 [0,23; 1,51], 0,2697 0,63 [0,27; 1,43], 0,2672 -0,05 [-0,15; 0,05], 0,2957
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, TD=Target Detected, TDF=Tenofoviridisoproxil, 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]: 0,74 [0,40; 1,37], p=0,3390) 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]: 0,75 [0,39; 1,44], p=0,3859) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Armen.

Für die Gesamtpopulation - Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion - der Studie GS108 konnte die präspezifizierte Nichtunterlegenheit zur 10%-Grenze gezeigt werden (RD [95%-KI]: 1,8 [-3,6; 7,2]).

Für die Gesamtpopulation - Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion - der Studie GS110 konnte die präspezifizierte Nichtunterlegenheit zur 10%-Grenze gezeigt werden (RD [95%-KI]: -3,6 [-9,8; 2,6]).

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Zwar zeigte sich zwischen den Studien eine hohe klinische Homogenität sowohl hinsichtlich der Patientenpopulation als auch hinsichtlich des Studiendesigns (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1), allerdings liegen zu Studie GS110 lediglich Ergebnisse zu Woche 72 vor, während für Studie GS108 Ergebnisse zum finalen Datenschnitt an Woche 96 präsentiert werden. Grundsätzlich kann nicht davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse zu Woche 72 mit Ergebnissen 24 Wochen später in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden können.

Entsprechend werden die Ergebnisse der Studien nicht meta-analytisch zusammengefasst.

### **Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Die Übertragbarkeit der im Dossier präsentierten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist ausführlich in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargelegt.

HBV-DNA wird in den gängigen Leitlinien als Surrogatparameter für die Wirksamkeit der Therapie, insbesondere für das Virologische Ansprechen angesehen [4-7]. Die dauerhafte Senkung der Viruslast ist Ziel der Therapie der chronischen Hepatitis B und geht mit einer ALT-Normalisierung, HBeAg-Verlust und verbesserter Leberhistologie einher [5, 61]. Die Erhebung des Endpunkts Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <29 IU/mL) unterliegt keiner subjektiven Interpretation und wurde unabhängig vom Studienort erfasst. Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt sind daher auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

**4.3.1.3.1.2 Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung) – RCT**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-25: Operationalisierung von Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung)

Studie	Operationalisierung
GS108	Anteil der Patienten mit normalisiertem ALT <sup>a</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• AASLD Kriterien<sup>b</sup></li> <li>• Zentrallabor<sup>c</sup></li> </ul>
GS110	Anteil der Patienten mit normalisiertem ALT <sup>a</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• AASLD Kriterien<sup>b</sup></li> <li>• Zentrallabor<sup>c</sup></li> </ul>

a: ALT>ULN zu Studienbeginn, aber im Normalbereich zu Woche 72/96  
 b: ≤30 U/L für Männer und ≤19 U/L für Frauen  
 c: ≤43 U/L für Männer und ≤34 U/L für Frauen  
 AASLD=American Association for the Study of Liver Disease, ALT=Alaninaminotransferase, ULN=Obergrenze des Normbereichs

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GS108	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
GS110	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

ITT=Intention-to-treat

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Einstufung der Patienten als biochemische Ansprecher erfolgte mittels Missing=Failure-Algorithmus. Dafür werden die Ergebnisse basierend auf der Untersuchung durch das

Zentrallabor und durch die AASLD dargestellt. Da die Einstufung durch die AASLD auf deutlich strengeren Kriterien beruht, wird diese Analyse als primär relevante Analyse für den Zusatznutzen herangezogen.

Die Analyse zum biochemischen Ansprechen basiert auf Patienten, die zu Baseline einen ALT-Wert über der Obergrenze des Normbereichs aufwiesen (ALT > ULN). Dies ist eine zu Baseline feststehende Teilpopulation, in der jeweils deutlich über 80% der Patienten der kompletten Studienpopulation enthalten sind. Da hier die Analysepopulation nicht aufgrund von Studienabbruchern oder anderen sich erst nach Baseline ergebenden Faktoren verkleinert wird, wird von der adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen.

### Verzerrungspotenzial

In beiden Studien waren die Endpunkterheber verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Da das biochemische Ansprechen ein Parameter ist, der von einem unabhängigen Labor gemessen wird, ist ein Einfluss auf das Ergebnis nicht möglich. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren können nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

### Oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten

Tabelle 4-27: Ergebnisse für Biochemisches 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 72/96)

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
<b>Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion</b>					
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
<b>Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion</b>					
GS110	438	219 (50)	221	88 (39,8)	1,51 [1,09; 2,10], 0,0136 1,26 [1,04; 1,51], 0,0171 0,10 [0,02; 0,18], 0,0123

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
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=Tenofovirdisoproxil					

Tabelle 4-28: Ergebnisse für Biochemisches 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 72/96)

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
<b>Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion</b>					
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
<b>Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion</b>					
GS110	411	313 (76,2)	204	132 (64,7)	1,74 [1,21; 2,51], 0,0029 1,18 [1,05; 1,32], 0,0054 0,11 [0,04; 0,19], 0,0038
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=Tenofovirdisoproxil					

In Studie GS110, in welcher Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion behandelt werden, zeigt sich hinsichtlich des biochemischen Ansprechens sowohl in der Auswertung durch die AASLD (OR [95%-KI]: 1,51 [1,09; 2,10], p=0,0136) als auch in der Auswertung durch das Zentrallabor (OR [95%-KI]: 1,74 [1,21; 2,51], p=0,0029) 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 4-29: Ergebnisse für Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung, AASLD, Missing=Failure) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 72/96)

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
<b>Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion</b>					
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
<b>Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion</b>					
GS110	134	60 (44,8)	69	24 (34,8)	1,52 [0,83; 2,77], 0,1720 1,29 [0,89; 1,87], 0,1854 0,10 [-0,04; 0,24], 0,1631
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					

Tabelle 4-30: Ergebnisse für Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung, Zentrallabor, Missing=Failure) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 72/96)

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
<b>Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion</b>					
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
<b>Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion</b>					
GS110	126	79 (62,7)	64	41 (64,1)	0,94 [0,50; 1,76], 0,8538 0,98 [0,78; 1,23], 0,8530 -0,01 [-0,16; 0,13], 0,8535
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					

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]: 1,52 [0,83; 2,77], p=0,1720) noch in der Auswertung durch das Zentrallabor (OR [95%-KI]: 0,94 [0,50; 1,76], p=0,8538) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

In Studie GS108 liegt in der Auswertung des biochemischen Ansprechens durch die AASLD ein numerischer Vorteil von 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).

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Zwar zeigte sich zwischen den Studien eine hohe klinische Homogenität sowohl hinsichtlich der Patientenpopulation als auch hinsichtlich des Studiendesigns (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1), allerdings liegen zu Studie GS110 lediglich Ergebnisse zu Woche 72 vor, während für Studie GS108 Ergebnisse zum finalen Datenschnitt an Woche 96 präsentiert werden. Grundsätzlich kann nicht davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse zu Woche 72 mit Ergebnissen 24 Wochen später in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden können.

Entsprechend werden die Ergebnisse der Studien nicht meta-analytisch zusammengefasst.

### **Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Die Übertragbarkeit der im Dossier präsentierten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist ausführlich in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargelegt.

Die Erhebung des Endpunkts Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung) unterliegt keiner subjektiven Interpretation und wurde unabhängig vom Studienort erfasst. Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt sind daher auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

**4.3.1.3.1.3 Serologisches Ansprechen (HBeAg-Verlust und Serokonversion) – RCT**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-31: Operationalisierung von Serologisches Ansprechen (HBeAg-Verlust und Serokonversion)

Studie	Operationalisierung
GS108	Nicht zutreffend.
GS110	Anteil der Patienten mit HBeAg-Verlust oder Serokonversion: <ul style="list-style-type: none"> <li>• HBeAg-Verlust</li> <li>• HBeAg-Serokonversion</li> </ul>
HBeAg=Hepatitis-B-e-Antigen	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Serologisches Ansprechen (HBeAg-Verlust und Serokonversion) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GS110	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT=Intention-to-treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Einstufung der Patienten als serologische Ansprecher erfolgte mittels Missing=Failure-Algorithmus. Die Analysen basieren auf der serologisch auswertbaren ITT-Population, in welcher nur wenige Patienten nicht enthalten sind.

**Verzerrungspotenzial**

In beiden Studien waren die Endpunkterheber verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Da das serologische Ansprechen ein Parameter ist, der von einem unabhängigen Labor gemessen

wird, ist ein Einfluss auf das Ergebnis nicht möglich. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren können nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

### Oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten

Tabelle 4-33: Ergebnisse für HBeAg-Verlust (Missing=Failure) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, serologisch auswertbare ITT-Population, Woche 64)

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
<b>Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion</b>					
GS110	430	74 (17,2)	218	33 (15,1)	1,17 [0,75; 1,82], 0,5024 1,14 [0,78; 1,66], 0,5043 0,02 [-0,04; 0,08], 0,4947
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					

Tabelle 4-34: Ergebnisse für HBeAg-Serokonversion (Missing=Failure) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, serologisch auswertbare ITT-Population, Woche 64)

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
<b>Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion</b>					
GS110	430	60 (14)	218	22 (10,1)	1,44 [0,86; 2,43], 0,1641 1,38 [0,87; 2,19], 0,1679 0,04 [-0,01; 0,09], 0,1431
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					

Sowohl hinsichtlich des HBeAg-Verlustes (OR [95%-KI]: 1,17 [0,75; 1,82], p=0,5024) als auch hinsichtlich der HBeAg-Serokonversion (OR [95%-KI]: 1,44 [0,86; 2,43], p=0,1641) besteht ein numerischer Unterschied zugunsten von TAF. Allerdings zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied.

### Oral antiviral vorbehandelte Patienten

Tabelle 4-35: Ergebnisse für HBeAg-Verlust (Missing=Failure) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GS110, oral antiviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 64)

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
<b>Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion</b>					
GS110	135	16 (11,9)	67	9 (13,4)	0,87 [0,36; 2,08], 0,7482 0,88 [0,41; 1,89], 0,7475 -0,02 [-0,11; 0,08], 0,7523
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 4-36: Ergebnisse für HBeAg-Serokonversion (Missing=Failure) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GS110, oral antiviral vorbehandelte Patienten, ITT-Population, Woche 64)

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
<b>Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion</b>					
GS110	135	11 (8,1)	67	6 (9)	0,90 [0,32; 2,55], 0,8458 0,91 [0,35; 2,35], 0,8456 -0,01 [-0,09; 0,07], 0,8479
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]: 0,87 [0,36; 2,08], p=0,7482) noch hinsichtlich der HBeAg-Serokonversion (OR [95%-KI]: 0,90 [0,32; 2,55], p=0,8458) besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Das serologische Ansprechen wurde nur in Studie GS110 untersucht, deswegen wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

### **Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Die Übertragbarkeit der im Dossier präsentierten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist ausführlich in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargelegt.

Die Erhebung des Endpunkts Serologisches Ansprechen (HBeAg-Verlust und Serokonversion) unterliegt keiner subjektiven Interpretation und wurde unabhängig vom Studienort erfasst. Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt sind daher auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.1.3.1.4 Unerwünschte Ereignisse – RCT**

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-37: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse

<b>Studie</b>	<b>Operationalisierung</b>
GS108	<p>Anteil Patienten, mit mindestens einem Ereignis im Zeitraum zwischen der ersten und letzten Behandlungsdosis +30 Tage bzw. mittlere/prozentuale Veränderung relevanter Parameter ab Baseline. Folgende Ereignisse bzw. Parameter sind von Interesse:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Gesamtrate unerwünschter Ereignisse</li> <li>• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4</li> <li>• Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse:</li> </ul>

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Nierenerkrankungen               <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)</li> <li>▪ Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT)</li> <li>▪ Nierenfunktionsstörungen</li> </ul> </li> <li>Mittlere Veränderung ab Baseline der               <ul style="list-style-type: none"> <li>- eGFR<sub>CG</sub> (mL/min)</li> <li>- eGFR<sub>CKD-EPI Cr</sub> (mL/min/1,73m<sup>2</sup>)</li> </ul> </li> <li>○ Veränderungen der Knochendichte/Frakturen               <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Knochenfrakturen (HLGT&amp;SMQ)</li> <li>▪ Osteoporose (PT)</li> <li>▪ Osteopenie (PT)</li> <li>▪ Prozentuale Veränderungen der Knochendichte in Hüfte und Wirbelsäule</li> </ul> </li> </ul>
GS110	<p>Anteil Patienten, mit mindestens einem Ereignis im Zeitraum zwischen der ersten und letzten Behandlungsdosis +30 Tage bzw. mittlere/prozentuale Veränderung relevanter Parameter ab Baseline. Folgende Ereignisse bzw. Parameter sind von Interesse:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Gesamtrate unerwünschter Ereignisse</li> <li>• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4</li> <li>• Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse:           <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Nierenerkrankungen               <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)</li> <li>▪ Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT)</li> <li>▪ Nierenfunktionsstörungen</li> </ul> </li> <li>Mittlere Veränderung ab Baseline der               <ul style="list-style-type: none"> <li>- eGFR<sub>CG</sub> (mL/min)</li> <li>- eGFR<sub>CKD-EPI Cr</sub> (mL/min/1,73m<sup>2</sup>)</li> </ul> </li> <li>○ Veränderungen der Knochendichte/Frakturen               <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Knochenfrakturen (HLGT&amp;SMQ)</li> <li>▪ Osteoporose (PT)</li> <li>▪ Osteopenie (PT)</li> <li>▪ Prozentuale Veränderungen der Knochendichte in Hüfte und Wirbelsäule</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>
<p>eGFR<sub>CG</sub>=Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach Cockcroft-Gault, eGFR<sub>CKD-EPI Cr</sub>=Kreatinin-basierte geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach CKD-EPI, HLGT=High Level Group Term, HLT=High Level Term, PT=Preferred Term, SMQ=Standardisierte MedDRA Queries, SOC=Systemorganklasse</p>	

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GS108	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
GS110	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT=Intention-to-treat						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Unerwünschte Ereignisse wurden in den Studien mittels standardisierter MedDRA-Kodierung untersucht. Relevant ist jeweils der Anteil an Patienten, die mindestens ein Ereignis im Zeitraum zwischen der ersten und letzten Behandlungsdosis +30 Tage aufwiesen bzw. die mittlere/prozentuale Veränderung relevanter Parameter ab Baseline. Folgende Ereignisse bzw. Parameter sind hier von Interesse.

- Mortalität
- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4
- Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse
- Nierenerkrankungen
  - Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)
  - Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT)
  - Nierenfunktionsstörungen
    - Mittlere Veränderung ab Baseline der
      - $eGFR_{CG}$
      - $eGFR_{CKD-EPI Cr}$
- Veränderungen der Knochendichte/Frakturen
  - Knochenfrakturen (HLGT&SMQ)
  - Osteoporose (PT)
  - Osteopenie (PT)

- Prozentuale Veränderungen der Knochendichte in Hüfte und Wirbelsäule

Zu den Parametern Nierenerkrankungen und Veränderungen der Knochendichte/Frakturen werden neben der auf der MedDRA-Kodierung basierten Betrachtung der Ereignisse auch stetige Analysen dargestellt. Die Nichtberücksichtigungsanteile in diesen Analysen werden für die jeweils primär relevante Analyse bewertet, d. h. für die Veränderung  $eGFR_{CG}$  und die prozentualen Veränderungen der Knochendichte in der Hüfte und in der Wirbelsäule. Die Veränderung  $eGFR_{CKD-EPI_{Cr}}$  stellt eine Sensitivitätsanalyse für die Veränderung  $eGFR_{CG}$  dar. Ebenso wie die als primärer Nierenfunktionsparameter festgelegte  $eGFR_{CG}$  ist auch die Bestimmung der Nierenfunktion gemäß  $eGFR_{CKD-EPI_{Cr}}$  eine valide und breit verwendete Methode – diese stellt damit eine gute Möglichkeit zur Überprüfung der Robustheit der Daten zur Nierenfunktion dar.

Die Nichtberücksichtigungsanteile der Analysen sind in den folgenden Tabellen dargestellt.

Tabelle 4-39: Nichtberücksichtigungsanteile in der Analyse zu Veränderung  $eGFR_{CG}$  bis Woche 72/96

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

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 4-40: Nichtberücksichtigungsanteile in der Analyse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Hüfte bis Woche 72/96

Studie	TAF	TDF
<b>Oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten</b>		
<i>Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion</i>		
GS108	11,6%	12,7%
<i>Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion</i>		
GS110	11,3%	14,1%
<b>Oral antiviral vorbehandelte Patienten</b>		
<i>Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion</i>		
GS108	13,6%	20%
<i>Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion</i>		
GS110	15,7%	13,6%
HBeAg=Hepatitis-B-e-Antigen, HBV=Hepatitis-B-Virus, TAF=Tenofoviralfenamid, TDF=Tenofoviridisoproxil		

Tabelle 4-41: Nichtberücksichtigungsanteile in der Analyse zu Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule bis Woche 72/96

Studie	TAF	TDF
<b>Oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten</b>		
<i>Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion</i>		
GS108	11,6%	12,7%
<i>Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion</i>		
GS110	11,4%	14,1%
<b>Oral antiviral vorbehandelte Patienten</b>		
<i>Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion</i>		
GS108	11,7%	20%
<i>Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion</i>		
GS110	15,7%	12,1%
HBeAg=Hepatitis-B-e-Antigen, HBV=Hepatitis-B-Virus, TAF=Tenofoviralfenamid, TDF=Tenofoviridisoproxil		

Der Anteil fehlender Werte in der Analyse bezogen auf die zugrundeliegende Analysepopulation ist in beiden Studien etwas höher, allerdings ist er auch hier jeweils zwischen den beiden Armen ausgeglichen, mit Ausnahme der Analyse zu oral antiviral vorbehandelten Patienten in Studie GS108.

### Verzerrungspotenzial

Die Endpunkterheber waren verblindet und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Da die Sicherheitsendpunkte standardisiert (MedDRA-Kodierung) erhoben bzw. präspezifiziert wurden, liegt kein Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige Aspekte können nicht identifiziert werden. Das Verzerrungspotenzial wird hier auf Endpunktebene für beide Studien als niedrig eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

### Oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 72/96)

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
<b>Patienten mit HBsAg-negativer chronischer HBV-Infektion</b>					
GS108	225	0	110	0	n.b.
<b>Patienten mit HBsAg-positiver chronischer HBV-Infektion</b>					
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, n.b.=Nicht berechenbar, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofovirafenamid, TDF=Tenofoviridisoproxil					

In keiner der beiden Studien verstarb ein Patient.

Tabelle 4-43: Ergebnisse für Gesamtrate Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 72/96)

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
<b>Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion</b>					
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
<b>Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion</b>					
GS110	444	324 (73)	223	159 (71,3)	1,09 [0,76; 1,55], 0,6485 1,02 [0,93; 1,13], 0,6517 0,02 [-0,06; 0,09], 0,6504
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 Gesamtrate unerwünschter Ereignisse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 72/96)

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
<b>Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion</b>					
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
<b>Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion</b>					
GS110	444	22 (5)	223	7 (3,1)	1,61 [0,68; 3,83], 0,2821 1,58 [0,68; 3,64], 0,2841 0,02 [-0,01; 0,05], 0,2435
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 schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 72/96)

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
<b>Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion</b>					
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
<b>Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion</b>					
GS110	444	24 (5,4)	223	10 (4,5)	1,22 [0,57; 2,59], 0,6104 1,21 [0,59; 2,48], 0,6110 0,01 [-0,03; 0,04], 0,5992
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.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 72/96)

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
<b>Patienten mit HBsAg-negativer chronischer HBV-Infektion</b>					
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
<b>Patienten mit HBsAg-positiver chronischer HBV-Infektion</b>					
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
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=Tenofoviralfenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil					

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

**Nierenerkrankungen**

Tabelle 4-47: Ergebnisse für 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 72/96)

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
<b>Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion</b>					
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
<b>Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion</b>					
GS110	444	19 (4,3)	223	5 (2,2)	1,95 [0,72; 5,29], 0,1902 1,91 [0,72; 5,04], 0,1924 0,02 [-0,01; 0,05], 0,1400
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 der Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 72/96)

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
<b>Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion</b>					
GS108	225	0	110	0	n.b.
<b>Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion</b>					
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, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil					

Es trat in keiner der beiden Studien Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT) auf.

**Nierenfunktionsstörungen:** Wie in Abschnitt 4.2.5.2 dargelegt, erreicht die Nierenfunktion im 2. Lebensjahr ihren Maximalwert von etwa 125 mL/min/1,73m<sup>2</sup> und nimmt ab dem 2. Lebensjahrzehnt kontinuierlich um etwa 1 mL/min pro Jahr ab; diese Entwicklung beschleunigt sich ab der 4. Lebensdekade deutlich. Mit einem Anstieg der Mortalität ist ab einem Abfall auf <75 mL/min/1,73m<sup>2</sup> zu rechnen; der kritische Bereich beginnt bei einer Nierenfunktion von etwa 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> [34]. Die Nierenfunktion spielt in der Indikation HBV eine entscheidende Rolle, da damit assoziierte Komorbiditäten gehäuft auftreten (siehe Abschnitt 4.5.4). Vor diesem Hintergrund wird jeder statistisch signifikante Vorteil hinsichtlich der Nierenfunktion als klinisch relevant erachtet – zumal die orale antivirale Therapie jahre- oder lebenslang erfolgt und hier aus den vorgelegten Studien maximal ein Zeitraum von 96 Wochen betrachtet wird. Die klinische Relevanz ist somit durch die statistische Signifikanz gegeben. Für diese Parameter werden keine SMD berechnet.

Tabelle 4-49: Ergebnisse für Veränderung eGFR<sub>CG</sub> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 72/96)

Studie	Baseline		Veränderung		Behandlungseffekt MD [95%-KI], p-Wert
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	
<b>Patienten mit HBsAg-negativer chronischer HBV-Infektion</b>					
<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)	
<b>Patienten mit HBsAg-positiver chronischer HBV-Infektion</b>					
<i>GS110</i>					
TAF	444	112,3 (27,65)	419	-1,2 (14,29)	2,50 [0,14; 4,86], 0,0380
TDF	223	112,7 (30,16)	203	-3,7 (13,99)	
HBsAg=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					

Hinsichtlich der Veränderung der eGFR<sub>CG</sub> 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]: 2,50 [0,14; 4,86], p=0,0380) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen jeweils zugunsten von TAF. Unter einer Behandlung mit TAF nahm die eGFR<sub>CG</sub> im Mittel deutlich weniger stark ab, als unter einer Behandlung mit TDF.

Tabelle 4-50: Ergebnisse für Veränderung  $eGFR_{CKD-EPI Cr}$  aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 72/96)

Studie	Baseline		Veränderung		Behandlungseffekt MD [95%-KI], p-Wert
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	
<b>Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion</b>					
<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)	
<b>Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion</b>					
<i>GS110</i>					
TAF	444	108,1 (14,69)	419	-2 (8,18)	0,30 [-1,03; 1,63], 0,6594
TDF	223	106,7 (15,54)	203	-2,3 (7,85)	
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=Tenofovirafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil					

Hinsichtlich der Veränderung der  $eGFR_{CKD-EPI Cr}$  besteht in beiden Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

**Veränderungen der Knochendichte/Frakturen**

Tabelle 4-51: Ergebnisse für Knochenfrakturen (HLGT&SMQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 72/96)

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
<b>Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion</b>					
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
<b>Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion</b>					
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, POR=Peto Odds Ratio, RD=Risikodifferenz, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofovirafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil					

Es besteht in beiden Studien hinsichtlich der Knochenfrakturen (HLGT&SMQ) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für Osteoporose (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 72/96)

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
<b>Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion</b>					
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
<b>Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion</b>					
GS110	444	0	223	3 (1,3)	POR: 0,05 [0,00; 0,55], 0,0144 0,07 [0,00; 1,38], 0,0804 0,07 [0,00; 1,39], 0,0812 -0,01 [-0,03; 0,00], 0,1108
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=Tenofoviralfenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil					

In Studie GS110 besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von TAF (POR [95%-KI]: 0,05 [0,00; 0,55], p=0,0144). Allerdings zeigt sich dieser signifikante Unterschied bei keinem anderen Effektmaß, weswegen dieses Ergebnis als nicht robust und entsprechend nicht fazitrelevant eingeschätzt wird. In Studie GS108 besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Tabelle 4-53: Ergebnisse für Osteopenie (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 72/96)

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
<b>Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion</b>					
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
<b>Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion</b>					
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=Tenofoviralfenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil					

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

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Prozentuale Veränderung 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 72/96)

Studie	Baseline		Veränderung		Behandlungseffekt MD [95%-KI], p-Wert
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	
<b>Patienten mit HBsAg-negativer chronischer HBV-Infektion</b>					
<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)	
<b>Patienten mit HBsAg-positiver chronischer HBV-Infektion</b>					
<i>GS110</i>					
TAF	434	0,953 (0,1443)	385	-0,43 (2,52)	1,82 [1,34; 2,30], <0,0001 SMD: 0,69 [0,51; 0,87]
TDF	220	0,954 (0,1418)	189	-2,25 (2,88)	
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=Tenofoviralfenamid, TDF=Tenofoviridisoproxil					

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]: 1,82 [1,34; 2,30],  $p < 0,0001$ ; SMD [95%-KI]: 0,69 [0,51; 0,87]). Anhand der jeweiligen SMD zeigt sich deutlich, dass die Unterschiede jeweils klinisch relevant sind.

Tabelle 4-55: Ergebnisse für Prozentuale Veränderung 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 72/96)

Studie	Baseline		Veränderung		Behandlungseffekt
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
<b>Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion</b>					
<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)	
<b>Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion</b>					
<i>GS110</i>					
TAF	438	1,054 (0,1653)	388	-0,54 (3,32)	2,04 [1,45; 2,64], <0,0001 SMD: 0,61 [0,43; 0,79]
TDF	220	1,047 (0,1600)	189	-2,59 (3,43)	
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=Tenofoviralfenamid, TDF=Tenofoviridisoproxil					

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]: 2,21 [1,30; 3,12],  $p < 0,0001$ ; SMD [95%-KI]: 0,61 [0,36; 0,86]) als auch in Studie GS110 (MD [95%-KI]: 2,04 [1,45; 2,64],  $p < 0,0001$ ; SMD [95%-KI]: 0,61 [0,43; 0,79]). Auch hier zeigen die SMD die klinische Relevanz der Unterschiede.

### Oral antiviral vorbehandelte Patienten

Tabelle 4-56: Ergebnisse für Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 72/96)

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
<b>Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion</b>					
GS108	60	0	30	0	n.b.
<b>Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion</b>					
GS110	137	0	69	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=Tenofoviralfenamid, TDF=Tenofoviridisoproxil					

In keiner der beiden Studien verstarb ein Patient.

Tabelle 4-57: Ergebnisse für Gesamtrate Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 72/96)

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
<b>Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion</b>					
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
<b>Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion</b>					
GS110	137	106 (77,4)	69	51 (73,9)	1,21 [0,62; 2,36], 0,5823 1,05 [0,89; 1,24], 0,5911 0,03 [-0,09; 0,16], 0,5878
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=Tenofovirdisoproxil					

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

Tabelle 4-58: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 72/96)

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
<b>Patienten mit HBsAg-negativer chronischer HBV-Infektion</b>					
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
<b>Patienten mit HBsAg-positiver chronischer HBV-Infektion</b>					
GS110	137	8 (5,8)	69	5 (7,2)	0,79 [0,25; 2,52], 0,6956 0,81 [0,27; 2,37], 0,6950 -0,01 [-0,09; 0,06], 0,7044
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 schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 72/96)

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
<b>Patienten mit HBsAg-negativer chronischer HBV-Infektion</b>					
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
<b>Patienten mit HBsAg-positiver chronischer HBV-Infektion</b>					
GS110	137	10 (7,3)	69	3 (4,3)	1,73 [0,46; 6,51], 0,4160 1,68 [0,48; 5,90], 0,4193 0,03 [-0,04; 0,09], 0,3728
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 unerwünschten Ereignisse Grad 3-4 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Tabelle 4-60: Ergebnisse für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 72/96)

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
<b>Patienten mit HBsAg-negativer chronischer HBV-Infektion</b>					
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
<b>Patienten mit HBsAg-positiver chronischer HBV-Infektion</b>					
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=Tenofovirafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil					

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

Tabelle 4-61: Ergebnisse für Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 72/96)

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
<b>Patienten mit HBsAg-negativer chronischer HBV-Infektion</b>					
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
<b>Patienten mit HBsAg-positiver chronischer HBV-Infektion</b>					
GS110	137	9 (6,6)	69	3 (4,3)	1,55 [0,41; 5,91], 0,5234 1,51 [0,42; 5,40], 0,5255 0,02 [-0,04; 0,09], 0,4931
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 4-62: Ergebnisse für Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 72/96)

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
<b>Patienten mit HBsAg-negativer chronischer HBV-Infektion</b>					
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
<b>Patienten mit HBsAg-positiver chronischer HBV-Infektion</b>					
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.

#### *Nierenfunktionsstörungen*

Wie beschrieben, wird jeder statistisch signifikante Vorteil hinsichtlich der Nierenfunktion als klinisch relevant erachtet – zumal die orale antivirale Therapie als lebenslange Therapie über Jahrzehnte erfolgt und hier aus den vorgelegten Studien maximal ein Zeitraum von 96 Wochen betrachtet wird. Die klinische Relevanz ist somit durch die statistische Signifikanz gegeben. Eine zusätzliche Berechnung der SMD für diese Parameter erfolgt nicht.

Tabelle 4-63: Ergebnisse für Veränderung eGFR<sub>CG</sub> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 72/96)

Studie	Baseline		Veränderung		Behandlungseffekt MD [95%-KI], p-Wert
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	
<b>Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion</b>					
<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)	
<b>Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion</b>					
<i>GS110</i>					
TAF	137	118,4 (27,79)	127	0,2 (14,58)	5,30 [1,35; 9,25], 0,0085
TDF	69	112,2 (26,66)	65	-5,1 (12,44)	
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=Tenofovirafenamid, TDF=Tenofoviridisoproxil					

Hinsichtlich der Veränderung der eGFR<sub>CG</sub> besteht in Studie GS110 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF (MD [95%-KI]: 5,30 [1,35; 9,25], p=0,0085). Während die eGFR<sub>CG</sub> unter TDF im Mittel um über 5 mL/min abnahm, nahm sie unter TAF im Mittel sogar leicht zu.

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

Tabelle 4-64: Ergebnisse für Veränderung  $eGFR_{CKD-EPI_{Cr}}$  aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 72/96)

Studie	Baseline		Veränderung		Behandlungseffekt MD [95%-KI], p-Wert
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	
<b>Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion</b>					
<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)	
<b>Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion</b>					
<i>GS110</i>					
TAF	137	106,9 (14,21)	127	-0,4 (8,81)	3,90 [1,32; 6,48], 0,0030
TDF	69	105,4 (13,63)	65	-4,3 (8,53)	
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=Tenofovirafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil					

Auch hinsichtlich der Veränderung der  $eGFR_{CKD-EPI_{Cr}}$  besteht in Studie GS110 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF (MD [95%-KI]: 3,90 [1,32; 6,48], p=0,0030).

Allerdings besteht auch hier kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen in Studie GS108.

**Veränderungen der Knochendichte/Frakturen**

Tabelle 4-65: Ergebnisse für Knochenfrakturen (HLGT&SMQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 72/96)

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
<b>Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion</b>					
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
<b>Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion</b>					
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=Tenofoviralfenamid, TDF=Tenofoviridisoproxil					

Es besteht in Studie GS108 hinsichtlich der Knochenfrakturen (HLGT&SMQ) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. In Studie GS110 traten keine Ereignisse auf.

Tabelle 4-66: Ergebnisse für Osteoporose (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 72/96)

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
<b>Patienten mit HBsAg-negativer chronischer HBV-Infektion</b>					
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
<b>Patienten mit HBsAg-positiver chronischer HBV-Infektion</b>					
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
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=Tenofoviralfenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil					

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

Tabelle 4-67: Ergebnisse für Osteopenie (PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien GS108 und GS110, oral antiviral vorbehandelte Patienten, Safety-Population, Woche 72/96)

Studie	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
<b>Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion</b>					
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
<b>Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion</b>					
GS110	137	0	69	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 -0,01 [-0,05; 0,02], 0,4220
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=Tenofoviralfenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil					

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

Tabelle 4-68: Ergebnisse für Prozentuale Veränderung 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 72/96)

Studie	Baseline		Veränderung		Behandlungseffekt MD [95%-KI], p-Wert
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	
<b>Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion</b>					
<i>GS108</i>					
TAF	59	0,954 (0,1436)	51	-0,57 (2,44)	2,03 [0,91; 3,15], 0,0004 SMD: 0,84 [0,34; 1,35]
TDF	30	0,962 (0,1191)	24	-2,6 (2,25)	
<b>Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion</b>					
<i>GS110</i>					
TAF	134	0,972 (0,1460)	113	-0,14 (2,08)	2,13 [1,25; 3,01], <0,0001 SMD: 0,87 [0,53; 1,20]
TDF	66	0,978 (0,1344)	57	-2,27 (3,05)	
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=Tenofoviralfenamid, TDF=Tenofoviridisoproxil					

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]: 2,13 [1,25; 3,01], p<0,0001; SMD [95%-KI]: 0,87 [0,53; 1,20]). Anhand der jeweiligen SMD zeigt sich deutlich, dass die Unterschiede jeweils klinisch relevant sind.

Tabelle 4-69: Ergebnisse für Prozentuale Veränderung 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 72/96)

Studie	Baseline		Veränderung		Behandlungseffekt MD [95%-KI], p-Wert
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	
<b>Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion</b>					
<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)	
<b>Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion</b>					
<i>GS110</i>					
TAF	134	1,077 (0,1552)	113	-0,47 (3,29)	1,74 [0,58; 2,91], 0,0033 SMD: 0,50 [0,18; 0,82]
TDF	66	1,106 (0,1685)	58	-2,21 (3,86)	
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=Tenofoviralfenamid, TDF=Tenofoviridisoproxil					

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]: 1,74 [0,58; 2,91], p=0,0033; SMD [95%-KI]: 0,50 [0,18; 0,82]). Da jedoch die Untergrenzen der 95%-KI der SMD die 0,20 nicht überschreiten, sind die Unterschiede nicht klinisch relevant.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Zwar zeigte sich zwischen den Studien eine hohe klinische Homogenität sowohl hinsichtlich der Patientenpopulation als auch hinsichtlich des Studiendesigns (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1), allerdings liegen zu Studie GS110 lediglich Ergebnisse zu Woche 72 vor, während für Studie GS108 Ergebnisse zum finalen Datenschnitt an Woche 96 präsentiert werden. Grundsätzlich kann nicht davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse zu Woche 72 mit Ergebnissen 24 Wochen später in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden können.

Entsprechend werden die Ergebnisse der Studien nicht meta-analytisch zusammengefasst.

### **Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Die Übertragbarkeit der im Dossier präsentierten Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist ausführlich in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargelegt.

Da die unerwünschten Ereignisse zudem anhand definierter Kriterien und unabhängig vom Studienort erfasst werden, ist von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse dieses Endpunkts auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT**

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

*Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.*

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.*

*Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

Die Subgruppen werden gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 bzw. 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

A priori waren in den Studien GS108 und GS110 folgende Subgruppenanalysen zum primären Endpunkt definiert.

Tabelle 4-70: Präspezifizierte Subgruppenanalysen in den eingeschlossenen Studien

Subgruppenvariable	GS108	GS110	Für die Nutzenbewertung herangezogene Kategorisierung
Alter	<50 Jahre ≥50 Jahre	<50 Jahre ≥50 Jahre	<50 Jahre ≥50 Jahre
Geschlecht	männlich weiblich	männlich weiblich	männlich weiblich
Rasse	asiatisch nicht-asiatisch	asiatisch nicht-asiatisch	-
HBV-DNA zu Baseline	<10 <sup>7</sup> IU/mL ≥10 <sup>7</sup> IU/mL	<10 <sup>8</sup> IU/mL ≥10 <sup>8</sup> IU/mL	wie präspezifiziert
Oraler antiviraler Therapiestatus	vorbehandelt nicht-vorbehandelt	vorbehandelt nicht-vorbehandelt	- <sup>a</sup>
Region	Ostasien Europa Nordamerika Andere	Ostasien Europa Nordamerika Andere	Ostasien Europa Nordamerika Andere
Zentren	-	-	-
Adhärenz	<95% ≥95%	<95% ≥95%	- <sup>b</sup>
HBV-Genotyp	A/D B/C Andere	A/D B/C Andere	-
ALT zu Baseline (Zentrallabor)	≤ULN >ULN	≤ULN >ULN	≤ULN >ULN
FibroTest Score zu Baseline	<0,75 ≥0,75	<0,75 ≥0,75	-
<p>a: Die Populationen werden je nach oral antiviralem Vorbehandlungsstatus getrennt dargestellt. Insofern sind Subgruppenanalysen, getrennt nach Vorbehandlungsstatus nicht sinnvoll.</p> <p>b: Die Adhärenz ist kein valides subgruppenbildendes Merkmal, da sich die in die einzelnen Subgruppen einzuschließenden Patienten erst im Laufe der Studie herausstellen.</p> <p>ALT=Alaninaminotransferase, HBV=Hepatitis-B-Virus, DNA=Desoxyribonukleinsäure, IU=Internationale Einheit, ULN=Obergrenze des Normbereichs</p>			

Für folgende Endpunkte können Subgruppenanalysen durchgeführt werden:

- Wirksamkeit:
  - Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <29 IU/mL)

- Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung)
- Serologisches Ansprechen (HBeAg-Verlust und Serokonversion)
- Unerwünschte Ereignisse:
  - Gesamtrate unerwünschter Ereignisse
  - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
  - Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4
  - Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse
  - Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse:
    - Nierenerkrankungen
      - Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)
      - Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT)
      - Nierenfunktionsstörungen
        - Veränderung  $eGFR_{CG}$
        - Veränderung  $eGFR_{CKD-EPI Cr}$
    - Veränderungen der Knochendichte/Frakturen
      - Osteoporose (PT)
      - Osteopenie (PT)
      - Prozentuale Veränderungen der Knochendichte in Hüfte und Wirbelsäule

Hinsichtlich einiger Endpunkte traten sehr wenige Ereignisse auf. In diesen Fällen ist es nicht sinnvoll, Subgruppenanalysen durchzuführen, da die Effektschätzer aufgrund der geringen Ereignisrate mit hoher Unsicherheit behaftet sind und keine belastbaren Ergebnisse liefern. Die Endpunkte, bei welchen auf Subgruppenanalysen aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen verzichtet wird, werden im den Abschnitt 4.3.1.3.2.1 beschrieben. Für alle weiteren Endpunkte werden Subgruppenanalysen durchgeführt.

Zwar zeigte sich zwischen den Studien eine hohe klinische Homogenität sowohl hinsichtlich der Patientenpopulation als auch hinsichtlich des Studiendesigns (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1), allerdings liegen zu Studie GS110 lediglich Ergebnisse zu Woche 72 vor, während für Studie GS108 Ergebnisse zum finalen Datenschnitt an Woche 96 präsentiert werden. Grundsätzlich kann nicht davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse zu Woche 72 mit Ergebnissen 24 Wochen später in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden können.

Entsprechend werden die Ergebnisse der Studien nicht meta-analytisch zusammengefasst.

Detaillierte Ergebnisse werden zu Subgruppenanalysen, deren Interaktionstest einen Beleg bzw. Hinweis auf Effektmodifikation ( $p < 0,20$ ) zeigt, beschrieben. Alle weiteren

Subgruppenanalysen werden lediglich anhand ihres p-Wertes aus dem Interaktionstest in Tabelle 4-71 und Tabelle 4-72 dargestellt.

### **Alter**

In den Studien GS108 und GS110 wurde hinsichtlich des Alters ein Cut-off von 50 Jahren präspezifiziert. Dieser wird hier übernommen.

### **Krankheitsschwere**

#### ***HBV-DNA zu Baseline***

Die Ausgangsviruslast ist Risikofaktor für die Progression der Erkrankung, die Entwicklung einer Leberzirrhose oder eines HCC und kann das Ergebnis einer antiviralen Behandlung beeinflussen. Liegt eine Leberzirrhose oder eine Viruslast von  $>10^6$  IU/mL vor, sollte primär eine Substanz mit hoher genetischer Resistenzbarriere eingesetzt werden [4]. Somit wird die Viruslast bei der Individualisierung der Therapie berücksichtigt. Entsprechend den Präspezifizierungen in den Studien wird für Studie GS108 die Einteilung in  $<$  bzw.  $\geq 10^7$  IU/mL und für Studie GS110 die Einteilung in  $<$  bzw.  $\geq 10^8$  IU/mL verwendet.

#### ***ALT zu Baseline***

Bei Bestehen einer HBV-Infektion ist der ALT-Wert ein wichtiger Indikator für den Erkrankungsstatus. Eine dauerhafte Normalisierung des ALT-Wertes wird laut deutscher S3-Leitlinie als primärer Parameter des Therapieansprechens bewertet [4]. Dementsprechend wird, in Übereinstimmung mit den präspezifizierten Trennwerten der Studien GS108 und GS110, eine Subgruppenanalyse für den Endpunkt HBV-DNA bezüglich des ALT-Wertes zur Baseline ( $\leq$  und  $>$ ULN) durchgeführt. Da in den Studien lediglich die Auswertung durch das Zentrallabor für die Definition der Trennwerte der Subgruppen herangezogen wurde, wird diese Subgruppendefinition auch hier verwendet. Dies auch vor dem Hintergrund, dass eine Verwendung von Cut-Offs bei noch niedrigerer ULN zu unausgewogeneren Subgruppengrößen geführt hätte.

#### ***FibroTest Score***

Zwar wurden in den Studien Subgruppenanalysen, stratifiziert nach FibroTest Score, präspezifiziert. Da jedoch als Maß für Krankheitsschwere primär HBV-DNA-Viruslast und ALT-Serumspiegel ausschlaggebend sind, wird auf Subgruppenanalysen, stratifiziert nach FibroTest Score, verzichtet.

### **Zentren**

In den Studien wurde jeweils eine sehr große Zahl an Zentren eingeschlossen. Subgruppenanalysen, in der die Zentren jeweils separat betrachtet werden, wären aufgrund der sehr geringen Patientenzahl pro Zentrum nicht aussagekräftig. Auf die Darstellung von nach Zentrum stratifizierten Subgruppenanalysen wird hier demnach verzichtet.

**Adhärenz**

In den Studien wurden Subgruppenanalysen nach Adhärenz durchgeführt. Allerdings ist die Adhärenz kein valides subgruppenbildendes Merkmal, da sich die in die einzelnen Subgruppen einzuschließenden Patienten nicht durch ein zu Baseline definiertes Merkmal ergeben, sondern erst im Laufe der Studie. Somit wird diese Variable bei der Subgruppenbetrachtung nicht herangezogen.

**Region**

Entsprechend der Präspezifizierung wird die Einteilung der Subgruppen in Ostasien, Europa, Nordamerika und Andere übernommen.

**Genotyp**

In den Studien wurden Subgruppenanalysen nach Genotyp durchgeführt. Die Häufigkeit des Vorkommens eines Genotypen korreliert stark mit der Region, so gibt es beispielsweise in Europa vermehrt die Genotypen A und D, in Asien vermehrt die Genotypen B und C (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.1 des vorliegenden Dossiers). Somit wird die Subgruppenvariable Genotyp als durch die Variable Region abgedeckt angesehen, weshalb auf die zusätzliche Durchführung und Darstellung von Subgruppenanalysen, stratifiziert nach Genotyp, verzichtet wird.

**Rasse**

In den Studien wurden Subgruppenanalysen nach Rasse durchgeführt. Die Rasse korreliert stark mit der Region. Entsprechend wird die Subgruppenvariable Rasse als durch die Variable Region abgedeckt angesehen und es wird auf die zusätzliche Durchführung und Darstellung von Subgruppenanalysen, stratifiziert nach Rasse, verzichtet.

Im Weiteren werden die p-Werte der Interaktionstests zu dem Vergleich von TAF mit TDF dargestellt. Daran anschließend werden die Subgruppenanalysen, deren Interaktionstest signifikant ( $p < 0,20$ ) waren, detailliert beschrieben. Auf die detaillierte Darstellung nicht signifikanter Subgruppenanalysen ( $p \geq 0,20$ ) wird verzichtet, da diese keine Auswirkung auf das Gesamtfazit haben (siehe Abschnitt 4.2.5.3).

Für Endpunkte, für die in der Gesamtpopulation ein POR als Effektschätzer berechnet wurde, werden auch die Interaktionstests primär basierend auf dem POR berechnet.

#### 4.3.1.3.2.1 Übersicht der durchgeführten Interaktionstests bei oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten

Tabelle 4-71: p-Werte der Interaktionstests aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten mit HBsAg-negativer chronischer HBV-Infektion (Studie GS108, Woche 96)

Studie GS108	p-Wert des Interaktionstests				
	Alter	Geschlecht	HBV-DNA zu Baseline	ALT zu Baseline (Zentrallabor)	Region
Virologisches Ansprechen (HBV- DNA<29 IU/mL)	0,5827	0,665	0,7591	0,6824	0,3954
Biochemisches Ansprechen (ALT- Normalisierung; AASLD)	0,8902	<b>0,1422</b>	0,4481	0,4784	0,3701
Biochemisches Ansprechen (ALT- Normalisierung; Zentrallabor)	0,5588	0,3108	<b>0,0985</b>	n.b.	0,4644
Mortalität	Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt				
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	0,3859	0,6214	0,9157	0,2552	0,6333
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,6237	0,6063	0,383	0,9178	0,732
Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4	0,4719	0,6671	0,6128	0,6067	0,6901
Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt				
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	0,2995	0,4904	0,6061	0,4522	0,7558
Nierenversagen und - funktionsstörungen (HLT)	Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt				
Veränderung eGFR <sub>CG</sub>	0,305	0,5823	0,8259	0,287	<b>0,0281</b>
Veränderung eGFR <sub>CKD-EPI Cr</sub>	<b>0,1004</b>	<b>0,1736</b>	0,9095	<b>0,1818</b>	0,3082
Knochenfrakturen (HLGT&SMQ)	Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt				

Studie GS108	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	<b>0,0605</b>	<b>0,0195</b>	0,2559	0,4529	0,9766
Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule	0,246	<b>0,0815</b>	0,7478	0,8701	0,4862
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 <sub>CG</sub> =Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach Cockcroft-Gault, eGFR <sub>CKD-EPI</sub> <sub>Cr</sub> =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					

Tabelle 4-72: p-Werte der Interaktionstests aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion (Studie GS110, Woche 72)

Studie GS110	p-Wert des Interaktionstests				
	Alter	Geschlecht	HBV-DNA zu Baseline	ALT zu Baseline (Zentrallabor)	Region
Virologisches Ansprechen	<b>0,1877</b>	0,7711	0,3581	0,3865	0,4222
Biochemisches Ansprechen (AASLD)	0,3671	<b>0,1253</b>	0,5497	0,341	0,4123
Biochemisches Ansprechen (Zentrallabor)	0,6514	0,9187	0,8202	n.b.	0,4023
Serologisches Ansprechen (HBeAg- Verlust) <sup>a</sup>	0,5699	0,5332	0,6366	0,5472	0,4433
Serologisches Ansprechen (Serokonversion) <sup>a</sup>	0,3433	<b>0,1256</b>	0,3818	0,6343	0,2438
Mortalität	Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt				

Studie <b>GS110</b>	p-Wert des Interaktionstests				
	Alter	Geschlecht	HBV-DNA zu Baseline	ALT zu Baseline (Zentrallabor)	Region
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	0,4068	0,722	0,2972	0,315	0,8668
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,4993	<b>0,1268</b>	0,4037	0,258	0,3842
Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4	0,6497	0,8809	<b>0,0679</b>	0,5819	0,3732
Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt				
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	0,213	0,8035	0,6795	0,9942	0,3095
Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT)	Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt				
Veränderung eGFR <sub>CG</sub>	0,5324	0,5108	0,6543	0,4888	0,2218
Veränderung eGFR <sub>CKD-EPI Cr</sub>	0,8601	0,2304	0,7183	<b>0,1846</b>	<b>0,1445</b>
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	0,3924	0,7527	0,8879	0,2129	0,9521
Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule	<b>0,1082</b>	0,9643	0,5525	0,7752	0,2056
<p>a: Zu Woche 64</p> <p>Fett gedruckt sind p-Werte, die zum Niveau <math>\alpha=0,20</math> signifikant sind.</p> <p>AASLD=American Association for the Study of Liver Disease, ALT=Alaninaminotransferase, DNA=Desoxyribonukleinsäure, eGFR<sub>CG</sub>=Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach Cockcroft-Gault, eGFR<sub>CKD-EPI Cr</sub>=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</p>					

#### **4.3.1.3.2.1.1 Zusammenfassung der Subgruppenanalysen für oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten mit HBsAg-negativer chronischer HBV-Infektion (Studie GS108, Woche 96)**

Es wurden Subgruppenanalysen für alle Endpunkte durchgeführt, für die eine ausreichende Anzahl Ereignisse vorlag, so dass Subgruppenanalysen sinnvoll sind. Tabelle 4-71 zeigt die Ergebnisse der Interaktionstests. Im Folgenden werden nur die Subgruppenanalysen beschrieben, für die ein signifikanter Interaktionstest vorliegt. Subgruppenanalysen mit nicht-signifikantem Interaktionstest sind nicht fazitrelevant und werden demnach nicht weiter beschrieben.

##### ***Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <29 IU/mL)***

Es traten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation auf.

##### ***Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung, AASLD)***

Es besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Geschlecht ( $p=0,1422$ ). Dabei besteht in der Gruppe der weiblichen Patienten ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von TAF (OR [95%-KI]: 2,62 [1,17; 5,86],  $p=0,0189$ ), der in der Gruppe der männlichen Patienten nicht besteht (OR [95%-KI]: 1,22 [0,66; 2,28],  $p=0,5236$ ).

##### ***Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung, Zentrallabor)***

Bei der Bewertung durch das Zentrallabor zeigt sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf Effektmodifikation durch HBV-DNA zu Baseline ( $p=0,0985$ ). Da jedoch in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

##### ***Mortalität***

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

##### ***Gesamtrate unerwünschter Ereignisse***

Es traten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation auf.

##### ***Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse***

Es traten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation auf.

##### ***Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4***

Es traten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation auf.

##### ***Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse***

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

##### ***Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)***

Es traten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation auf.

***Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT)***

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

***Veränderung eGFR<sub>CG</sub>***

Es besteht ein Beleg für Effektmodifikation durch Region ( $p=0,0281$ ). Dabei zeigt sich lediglich in der Subgruppe der Patienten aus Ostasien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF (MD [95%-KI]: 6,80 [3,04; 10,56],  $p=0,0004$ ). In den weiteren Subgruppen Europa, Nordamerika und Andere besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

***Veränderung eGFR<sub>CKD-EPI Cr</sub>***

Es besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Alter ( $p=0,1004$ ). 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 Geschlecht ( $p=0,1736$ ). Da jedoch in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Außerdem besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch ALT zu Baseline ( $p=0,1818$ ). Da jedoch in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

***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 Alter ( $p=0,0605$ ). Es besteht hier sowohl in der Gruppe der Patienten <50 Jahre (MD [95%-KI]: 2,05 [1,17; 2,93],  $p<0,0001$ ; SMD [95%-KI]: 0,85 [0,50; 1,19]) als auch in der Gruppe der Patienten  $\geq 50$  Jahre (MD [95%-KI]: 3,37 [2,31; 4,44],  $p<0,0001$ ; SMD [95%-KI]: 1,19 [0,80; 1,58]) ein statistisch signifikanter

Unterschied zugunsten von TAF. Dies ist somit eine quantitative Interaktion und demnach nicht fazitrelevant.

Es besteht außerdem ein Beleg für Effektmodifikation durch Geschlecht ( $p=0,0195$ ). Es besteht hier sowohl in der Gruppe der männlichen Patienten (MD [95%-KI]: 2,05 [1,32; 2,78],  $p<0,0001$ ; SMD [95%-KI]: 0,94 [0,60; 1,28]) als auch in der Gruppe der weiblichen Patienten (MD [95%-KI]: 3,73 [2,52; 4,94],  $p<0,0001$ ; SMD [95%-KI]: 1,23 [0,84; 1,63]) ein statistisch signifikanter 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 Geschlecht ( $p=0,0815$ ). Es besteht hier sowohl in der Gruppe der männlichen Patienten (MD [95%-KI]: 1,50 [0,48; 2,53],  $p=0,0040$ ; SMD [95%-KI]: 0,47 [0,14; 0,80]) als auch in der Gruppe der weiblichen Patienten (MD [95%-KI]: 3,13 [1,61; 4,65],  $p<0,0001$ ; SMD [95%-KI]: 0,78 [0,40; 1,16]) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von TAF. Dies ist somit eine quantitative Interaktion und demnach nicht fazitrelevant.

#### **4.3.1.3.2.1.2 Zusammenfassung der Subgruppenanalysen für oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten mit HBsAg-positiver chronischer HBV-Infektion (Studie GS110, Woche 72)**

Es wurden Subgruppenanalysen für alle Endpunkte durchgeführt, für die eine ausreichende Anzahl Ereignisse vorlag, so dass Subgruppenanalysen sinnvoll sind. Tabelle 4-72 zeigt die Ergebnisse der Interaktionstests. Im Folgenden werden nur die Subgruppenanalysen beschrieben, für die ein signifikanter Interaktionstest vorliegt. Subgruppenanalysen mit nicht-signifikantem Interaktionstest sind nicht fazitrelevant und werden demnach nicht weiter beschrieben.

#### ***Virologisches Ansprechen (HBV-DNA < 29 IU/ml)***

Es besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Alter ( $p=0,1877$ ). Da jedoch in keiner Subgruppe 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 ( $p=0,1253$ ). Dabei besteht in der Gruppe der weiblichen Patienten ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von TAF (OR [95%-KI]: 2,28 [1,25; 4,13],  $p=0,0068$ ), der in der Gruppe der männlichen Patienten nicht besteht (OR [95%-KI]: 1,30 [0,87; 1,94],  $p=0,2058$ ).

#### ***Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung, Zentrallabor)***

Es traten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation auf.

***Serologisches Ansprechen (HBeAg-Verlust und Serokonversion)***

Es besteht hinsichtlich der Serokonversion ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Geschlecht ( $p=0,1256$ ). Da jedoch in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

***Mortalität***

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

***Gesamtrate Unerwünschte Ereignisse***

Es traten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation auf.

***Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse***

Es besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Geschlecht ( $p=0,1268$ ). Da jedoch in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

***Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4***

Es besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch HBV-DNA zu Baseline ( $p=0,0679$ ). 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.

***Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)***

Es traten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation auf.

***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 ALT zu Baseline ( $p=0,1846$ ). Da jedoch in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Außerdem besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Region ( $p=0,1445$ ). Da jedoch auch hier in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation ebenfalls nicht fazitrelevant.

#### ***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 traten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation auf.

#### ***Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule***

Es besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Alter ( $p=0,1082$ ). Es besteht hier sowohl in der Gruppe der Patienten  $<50$  Jahre (MD [95%-KI]: 1,74 [1,10; 2,37],  $p<0,0001$ ; SMD [95%-KI]: 0,53 [0,34; 0,73]) als auch in der Gruppe der Patienten  $\geq 50$  Jahre (MD [95%-KI]: 3,02 [1,59; 4,44],  $p<0,0001$ ; SMD [95%-KI]: 0,83 [0,40; 1,27]) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von TAF. Dies ist somit eine quantitative Interaktion und demnach nicht fazitrelevant.

#### **4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen für oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion (Studie GS108, Woche 96)**

##### **4.3.1.3.2.2.1 Subgruppenanalysen für Virologisches Ansprechen ([M=F]; HBV-DNA $<29$ IU/mL)**

Es traten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation auf.

#### 4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen für Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung, AASLD, [M=F])

Tabelle 4-73: Subgruppenergebnisse für Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung, AASLD, [M=F]) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GS108, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion, ITT-Population, mit ALT >ULN zu Baseline Woche 96)

Subgruppenvariable Subgruppe	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
<b>Geschlecht</b>					
Männlich	118	63 (53,4)	60	29 (48,3)	1,22 [0,66; 2,28], 0,5236 1,10 [0,81; 1,51], 0,5309
Weiblich	98	40 (40,8)	48	10 (20,8)	2,62 [1,17; 5,86], 0,0189 1,96 [1,07; 3,57], 0,0282
<b>p-Wert des Interaktionstest</b>					0,1422
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					

#### 4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen für Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung, Zentrallabor, [M=F])

Tabelle 4-74: Subgruppenergebnisse für Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung, Zentrallabor, [M=F]) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GS108, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion, ITT-Population, mit ALT > ULN zu Baseline Woche 96)

Subgruppenvariable Subgruppe	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
<b>HBV-DNA zu Baseline</b>					
<10 <sup>7</sup> IU/mL	152	118 (77,6)	77	59 (76,6)	1,06 [0,55; 2,03], 0,8634 1,01 [0,87; 1,18]; 0,8644
≥10 <sup>7</sup> IU/mL	32	30 (93,8)	15	11 (73,3)	5,45 [0,87; 34,09], 0,0696 1,28 [0,93; 1,76]; 0,1301
<b>p-Wert des Interaktionstest</b>					0,0985
DNA=Desoxyribonukleinsäure, HBV=Hepatitis-B-Virus, IU=Internationale Einheit, 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					

#### 4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalysen für Mortalität

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

**4.3.1.3.2.2.5 Subgruppenanalysen für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse**

Es traten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation auf.

**4.3.1.3.2.2.6 Subgruppenanalysen für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**

Es traten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation auf.

**4.3.1.3.2.2.7 Subgruppenanalysen für Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4**

Es traten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation auf.

**4.3.1.3.2.2.8 Subgruppenanalysen für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse**

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

**4.3.1.3.2.2.9 Subgruppenanalysen für Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)**

Es traten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation auf.

**4.3.1.3.2.2.10 Subgruppenanalysen für Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT)**

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

**4.3.1.3.2.2.11 Subgruppenanalysen für Veränderung eGFR<sub>CG</sub>**

Tabelle 4-75: Subgruppenergebnisse für Veränderung eGFR<sub>CG</sub> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GS108, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion, ITT-Population, mit ALT > ULN zu Baseline Woche 96)

Subgruppenvariable Subgruppe	TAF		TDF		Behandlungseffekt MD [95%-KI], p-Wert
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	
<b>Region</b>					
Ostasien	84	-0,3 (11,98)	49	-7,1 (9,85)	6,80 [3,04; 10,56], 0,0004
Europa	51	-0,6 (14,9)	26	-2 (10,6)	1,40 [-4,37; 7,17], 0,6345
Nordamerika	30	0,1 (11,51)	20	3,6 (9,64)	-3,50 [-9,40; 2,40], 0,245
Andere	41	-2 (15,88)	7	-8,4 (14,64)	6,40 [-5,48; 18,28], 0,2912
<b>p-Wert des Interaktionstest</b>					0,0281
KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofovirafenamid, TDF=Tenofoviridisoproxil					

**4.3.1.3.2.2.12 Subgruppenanalysen für Veränderung eGFR<sub>CKD-EPI Cr</sub>**

Tabelle 4-76: Subgruppenergebnisse für Veränderung eGFR<sub>CKD-EPI Cr</sub> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GS108, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion, Safety-Population, Woche 96)

Subgruppenvariable Subgruppe	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
<b>Alter</b>					
<50 Jahre	130	-2,2 (8,43)	50	-0,9 (8,68)	-1,30 [-4,11; 1,51], 0,3643
≥50 Jahre	76	-0,9 (8,77)	52	-3 (7,96)	2,10 [-0,83; 5,03], 0,1597
<b>p-Wert des Interaktionstest</b>					0,1004
<b>Geschlecht</b>					
Männlich	114	-1,5 (7,61)	56	-3,1 (8,36)	1,60 [-1,00; 4,20], 0,2273
Weiblich	92	-1,9 (9,64)	46	-0,7 (8,22)	-1,20 [-4,29; 1,89], 0,4460
<b>p-Wert des Interaktionstest</b>					0,1736
<b>ALT zu Baseline (Zentrallabor)</b>					
≤ULN	38	-2 (11,5)	16	1 (8,33)	-3,00 [-8,48; 2,48], 0,2833
>ULN	168	-1,6 (7,78)	86	-2,6 (8,28)	1,00 [-1,11; 3,11], 0,3526
<b>p-Wert des Interaktionstest</b>					0,1818
ALT=Alaninaminotransferase, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofovirafenamid, TDF=Tenofoviridisoproxil, ULN=Obergrenze des Normbereichs					

**4.3.1.3.2.2.13 Subgruppenanalysen für Knochenfrakturen (HLGT&SMQ)**

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

**4.3.1.3.2.2.14 Subgruppenanalysen für Osteoporose (PT)**

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

**4.3.1.3.2.2.15 Subgruppenanalysen für Osteopenie (PT)**

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

**4.3.1.3.2.2.16 Subgruppenanalysen für Veränderung Knochendichte in der Hüfte**

Tabelle 4-77: Subgruppenergebnisse für Veränderung Knochendichte in der Hüfte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GS108, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion, Hüft-DXA Analyse-Set, Observed-Auswertung, Woche 96)

Subgruppenvariable Subgruppe	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
<b>Alter</b>					
<50 Jahre	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]
≥50 Jahre	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]
<b>p-Wert des Interaktionstest</b>					0,0605
<b>Geschlecht</b>					
Männlich	109	0 (2,12)	53	-2,05 (2,26)	2,05 [1,32; 2,78], <0,0001 SMD: 0,94 [0,60; 1,28]
Weiblich	89	-0,55 (2,69)	43	-4,28 (3,58)	3,73 [2,52; 4,94], <0,0001 SMD: 1,23 [0,84; 1,63]
<b>p-Wert des Interaktionstest</b>					0,0195
KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil					

**4.3.1.3.2.2.17 Subgruppenanalysen für Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule**

Tabelle 4-78: Subgruppenergebnisse für Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GS108, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion, Wirbelsäulen-DXA Analyse-Set, Observed-Auswertung, Woche 96)

Subgruppenvariable Subgruppe	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
<b>Geschlecht</b>					
Männlich	110	-0,6 (3,23)	54	-2,1 (3,1)	1,50 [0,48; 2,53], 0,0040 SMD: 0,47 [0,14; 0,80]
Weiblich	88	-1,45 (3,83)	42	-4,59 (4,27)	3,13 [1,61; 4,65], <0,0001 SMD: 0,78 [0,40; 1,16]
<b>p-Wert des Interaktionstest</b>					0,0815
KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil					

#### 4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen für oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion (Studie GS110, Woche 72)

##### 4.3.1.3.2.3.1 Subgruppenanalysen für Virologisches Ansprechen ([M=F]; HBV-DNA <29 IU/mL)

Tabelle 4-79: Subgruppenergebnisse für Virologisches Ansprechen ([M=F]; <29 IU/mL) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion, ITT-Population, Woche 72)

Subgruppenvariable Subgruppe	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
<b>Alter</b>					
<50 Jahre	382	281 (73,6)	179	132 (73,7)	0,99 [0,66; 1,48], 0,9635 1,00 [0,90; 1,11], 0,9634
≥50 Jahre	62	51 (82,3)	44	31 (70,5)	1,94 [0,78; 4,87], 0,1560 1,17 [0,93; 1,46], 0,1745
<b>p-Wert des Interaktionstest</b>					0,1877
Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil					

##### 4.3.1.3.2.3.2 Subgruppenanalysen für Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung, AASLD, [M=F])

Tabelle 4-80: Subgruppenergebnisse für Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung, AASLD, [M=F]) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion, ITT-Population, Woche 72)

Subgruppenvariable Subgruppe	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
<b>Geschlecht</b>					
Männlich	267	140 (52,4)	148	68 (45,9)	1,30 [0,87; 1,94], 0,2058 1,14 [0,93; 1,41], 0,2149
Weiblich	171	79 (46,2)	73	20 (27,4)	2,28 [1,25; 4,13], 0,0068 1,69 [1,12; 2,53], 0,0119
<b>p-Wert des Interaktionstest</b>					0,1253
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					

#### 4.3.1.3.2.3.3 Subgruppenanalysen für Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung, Zentrallabor, [M=F])

Es traten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation auf.

#### 4.3.1.3.2.3.4 Subgruppenanalysen für Serologisches Ansprechen (HBeAg-Verlust, [M=F])

Es traten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation auf.

#### 4.3.1.3.2.3.5 Subgruppenanalysen für Serologisches Ansprechen (HBeAg-Serokonversion, [M=F])

Tabelle 4-81: Subgruppenergebnisse für Serologisches Ansprechen (HBeAg-Serokonversion, [M=F]) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion, ITT-Population, Woche 64)

Subgruppenvariable Subgruppe	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
<b>Geschlecht</b>					
Männlich	265	37 (14)	147	11 (7,5)	2,01 [0,99; 4,06], 0,0532 1,87 [0,98; 3,55], 0,0570
Weiblich	165	23 (13,9)	71	11 (15,5)	0,88 [0,41; 1,93], 0,7554 0,90 [0,46; 1,75], 0,7546
<b>p-Wert des Interaktionstest</b>					0,1256
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					

#### 4.3.1.3.2.3.6 Subgruppenanalysen für Mortalität

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

#### 4.3.1.3.2.3.7 Subgruppenanalysen für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

Es traten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation auf.

**4.3.1.3.2.3.8 Subgruppenanalysen für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**

Tabelle 4-82: Subgruppenergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten mit HBsAg-positiver chronischer HBV-Infektion, Safety-Population, Woche 72)

Subgruppen- variable Subgruppe	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
<b>Geschlecht</b>					
Männlich	271	15 (5,5)	150	3 (2)	2,87 [0,82; 10,08], 0,0998 2,77 [0,81; 9,41], 0,1029
Weiblich	173	7 (4)	73	4 (5,5)	0,73 [0,21; 2,56], 0,6206 0,74 [0,22; 2,45], 0,6197
<b>p-Wert des Interaktionstest</b>					0,1268
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					

**4.3.1.3.2.3.9 Subgruppenanalysen für Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4**

Tabelle 4-83: Subgruppenergebnisse für Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten mit HBsAg-positiver chronischer HBV-Infektion, Safety-Population, Woche 72)

Subgruppen- variable Subgruppe	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
<b>HBV-DNA zu Baseline</b>					
<10 <sup>8</sup> IU/mL	245	18 (7,3)	118	4 (3,4)	2,26 [0,75; 6,83]; 0,1487 2,17 [0,75; 6,26]; 0,1530
≥10 <sup>8</sup> IU/mL	199	6 (3)	105	6 (5,7)	0,51 [0,16; 1,63], 0,2582 0,53 [0,17; 1,60]; 0,2575
<b>p-Wert des Interaktionstest</b>					0,0679
DNA=Desoxyribonukleinsäure, HBV=Hepatitis-B-Virus, IU=Internationale Einheit, 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					

**4.3.1.3.2.3.10 Subgruppenanalysen für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse**

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

**4.3.1.3.2.3.11 Subgruppenanalysen für Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)**

Es traten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation auf.

**4.3.1.3.2.3.12 Subgruppenanalysen für Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT)**

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

**4.3.1.3.2.3.13 Subgruppenanalysen für Veränderung eGFR<sub>CG</sub>**

Es traten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation auf.

**4.3.1.3.2.3.14 Subgruppenanalysen für Veränderung eGFR<sub>CKD-EPI Cr</sub>**

Tabelle 4-84: Subgruppenergebnisse für Veränderung eGFR<sub>CKD-EPI Cr</sub> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion, Safety-Population, Woche 72)

Subgruppenvariable Subgruppe	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
<b>ALT zu Baseline (Zentrallabor)</b>					
≤ULN	31	-1,7 (6,32)	18	-4,5 (6,48)	2,80 [-0,93; 6,53], 0,1412
>ULN	388	-2 (8,32)	185	-2,1 (7,95)	0,10 [-1,31; 1,51], 0,8897
<b>p-Wert des Interaktionstest</b>					0,1846
<b>Region</b>					
Ostasien	215	-2,7 (7,07)	109	-3 (7,69)	0,30 [-1,43; 2,03], 0,7333
Europa	60	-2 (10,35)	27	-4,1 (8,92)	2,10 [-2,16; 6,36], 0,3344
Nordamerika	61	2,7 (7,71)	33	0,3 (7,72)	2,40 [-0,87; 5,67], 0,1501
Andere	83	-3,4 (8,41)	34	-1 (7,08)	-2,40 [-5,39; 0,59], 0,1156
<b>p-Wert des Interaktionstest</b>					0,1445
ALT=Alaninaminotransferase, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofoviralfenamid, TDF=Tenofoviridisoproxil, ULN=Obergrenze des Normbereichs					

**4.3.1.3.2.3.15 Subgruppenanalysen für Knochenfrakturen (HLGT&SMQ)**

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

**4.3.1.3.2.3.16 Subgruppenanalysen für Osteoporose (PT)**

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

**4.3.1.3.2.3.17 Subgruppenanalysen für Osteopenie (PT)**

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

**4.3.1.3.2.3.18 Subgruppenanalysen für Veränderung Knochendichte in der Hüfte**

Es traten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation auf.

**4.3.1.3.2.3.19 Subgruppenanalysen für Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule**

Tabelle 4-85: Subgruppenergebnisse für Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten mit HBsAg-positiver chronischer HBV-Infektion, Wirbelsäulen-DXA Analyse-Set, Observed-Auswertung, Woche 72)

Subgruppenvariable Subgruppe	TAF		TDF		Behandlungseffekt MD [95%-KI], p-Wert
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	
<b>Alter</b>					
<50 Jahre	331	-0,36 (3,2)	152	-2,1 (3,32)	1,74 [1,10; 2,37], <0,0001 SMD: 0,53 [0,34; 0,73]
≥50 Jahre	57	-1,58 (3,81)	37	-4,6 (3,2)	3,02 [1,59; 4,44], <0,0001 SMD: 0,83 [0,40; 1,27]
<b>p-Wert des Interaktionstest</b>					0,1082
KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz, TAF=Tenofovirafenamid, TDF=Tenofoviridisoproxil					

**4.3.1.3.2.4 Übersicht der durchgeführten Interaktionstests bei oral antiviral vorbehandelten Patienten**

Tabelle 4-86: p-Werte der Interaktionstests aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für oral antiviral vorbehandelte Patienten mit HBsAg-negativer chronischer HBV-Infektion (Studie GS108, Woche 96)

Studie GS108  Endpunkt	p-Wert des Interaktionstests				
	Alter	Geschlecht	HBV-DNA zu Baseline	ALT zu Baseline (Zentrallabor)	Region
Virologisches Ansprechen (HBV-DNA<29 IU/mL)	0,4452	<b>0,0615</b>	0,4784	<b>0,192</b>	0,2528
Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung; AASLD)	0,6684	0,8773	0,9118	0,8561	0,9214
Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung; Zentrallabor)	0,8522	0,8717	0,6996	n.b.	0,8169
Mortalität	Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt				
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	<b>0,1972</b>	0,7269	0,3609	0,738	0,8036

Studie GS108	p-Wert des Interaktionstests				
	Alter	Geschlecht	HBV-DNA zu Baseline	ALT zu Baseline (Zentrallabor)	Region
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,5365	0,9068	0,8023	0,3097	<b>0,1105</b>
Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4	0,4357	<b>0,1469</b>	0,5927	n.b.	0,7321
Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt				
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	<b>0,1281</b>	0,2974	0,8582	0,9352	0,3799
Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT)	Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt				
Veränderung eGFR <sub>CG</sub>	0,597	<b>0,0214</b>	0,8665	n.b.	0,2458
Veränderung eGFR <sub>CKD-EPI Cr</sub>	0,5239	<b>0,0491</b>	0,9448	n.b.	<b>0,1852</b>
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	0,6506	<b>0,0305</b>	0,3223	n.b.	0,6995
Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule	0,6271	<b>0,1476</b>	0,8143	n.b.	0,3588
ALT=Alaninaminotransferase, DNA=Desoxyribonukleinsäure, eGFR <sub>CKD-EPI Cr</sub> =Kreatinin-basierte geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach CKD-EPI, eGFR <sub>CG</sub> =Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach Cockcroft-Gault, HBV=Hepatitis-B-Virus, HLGT=High Level Group Term, n.b.=Nicht berechenbar, PT=Preferred Term, SMQ=Standardisierte MedDRA Queries, SOC=Systemorganklasse					

Tabelle 4-87: p-Werte der Interaktionstests aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für oral antiviral vorbehandelte Patienten mit HBsAg-positiver chronischer HBV-Infektion (Studie GS110, Woche 72)

Studie GS110	p-Wert des Interaktionstests				
	Alter	Geschlecht	HBV-DNA zu Baseline	ALT zu Baseline (Zentrallabor)	Region
Virologisches Ansprechen (HBV- DNA <29 IU/mL)	0,7847	0,5635	0,2983	0,6207	<b>0,1073</b>
Biochemisches Ansprechen (ALT- Normalisierung; AASLD)	0,7058	0,4205	0,8782	0,5221	0,4388
Biochemisches Ansprechen (ALT- Normalisierung; Zentrallabor)	0,9342	0,3139	0,4654	n.b.	0,5919
Serologisches Ansprechen (HBsAg- Verlust)	<b>0,1739</b>	0,4794	0,9733	n.b.	0,9194
Serologisches Ansprechen (Serokonversion)	0,5207	0,3716	0,9296	n.b.	0,4368
Mortalität	Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt				
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	0,2092	0,7639	<b>0,0607</b>	0,6244	0,5886
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,9717	0,2579	0,278	0,3616	0,3508
Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4	0,2855	<b>0,1648</b>	0,2211	0,6765	0,792
Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt				
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	0,4076	0,675	0,9968	0,9436	0,81
Nierenversagen und - funktionsstörungen (HLT)	Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt				
Veränderung eGFR <sub>CG</sub>	0,7463	0,2327	0,9808	0,8718	<b>0,0383</b>

Studie GS110	p-Wert des Interaktionstests				
	Alter	Geschlecht	HBV-DNA zu Baseline	ALT zu Baseline (Zentrallabor)	Region
Veränderung eGFR <sub>CKD-EPI Cr</sub>	0,9739	0,5689	0,9699	0,9548	<b>0,0007</b>
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	0,2145	<b>0,0919</b>	<b>0,1007</b>	0,8043	<b>0,1699</b>
Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule	0,8371	<b>0,1803</b>	0,5343	<b>0,1738</b>	0,4494
ALT=Alaninaminotransferase, DNA=Desoxyribonukleinsäure, eGFR <sub>CKD-EPI Cr</sub> =Kreatinin-basierte geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach CKD-EPI, eGFR <sub>CG</sub> =Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach Cockcroft-Gault, HBV=Hepatitis-B-Virus, HLGT=High Level Group Term, PT=Preferred Term, SMQ=Standardisierte MedDRA Queries, SOC=Systemorganklasse					

#### 4.3.1.3.2.4.1 Zusammenfassung der Subgruppenanalysen für oral antiviral vorbehandelte Patienten mit HBsAg-negativer chronischer HBV-Infektion (Studie GS108, Woche 96)

Es wurden Subgruppenanalysen für alle Endpunkte durchgeführt, für die eine ausreichende Anzahl Ereignisse vorlag, so dass Subgruppenanalysen sinnvoll sind. Tabelle 4-86 zeigt die Ergebnisse der Interaktionstests. Im Folgenden werden nur die Subgruppenanalysen beschrieben, für die ein signifikanter Interaktionstest vorliegt. Subgruppenanalysen mit nicht-signifikantem Interaktionstest sind nicht fazitrelevant und werden demnach nicht weiter beschrieben.

##### ***Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <29 IU/mL)***

Es besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Geschlecht ( $p=0,0615$ ). 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 ALT zu Baseline ( $p=0,1920$ ). Da jedoch in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

##### ***Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung, AASLD)***

Es traten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation auf.

**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 Alter ( $p=0,1972$ ). Da jedoch in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

**Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**

Es besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Region ( $p=0,1105$ ). Hier zeigt sich bei Patienten aus Ostasien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF (OR [95%-KI]: 0,07 [0,01; 0,73],  $p=0,0263$ ). Da sich jedoch in keiner der anderen Subgruppen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zeigt und die Übertragbarkeit des Ergebnisses bei Patienten aus Ostasien auf den deutschen Versorgungskontext fraglich scheint, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

**Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4**

Es besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Geschlecht ( $p=0,1469$ ). 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.

**Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)**

Es besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Alter ( $p=0,1281$ ). 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 besteht ein Beleg für Effektmodifikation durch Geschlecht ( $p=0,0214$ ). Es besteht hier in der Gruppe der männlichen Patienten (MD [95%-KI]: 7,50 [1,01; 13,99],  $p=0,0235$ ) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von TAF, der in der Gruppe der weiblichen Patienten (MD [95%-KI]: -14,90 [-32,84; 3,04],  $p=0,1035$ ) nicht vorliegt. Dies liegt

vermutlich daran, dass in der Gruppe der weiblichen Patienten unter TDF lediglich vier Patienten Daten aufweisen, die in diesem Fall sogar einen unerwartet hohen mittleren Anstieg der  $eGFR_{CG}$  um 14,7 mL/min aufwiesen. Aufgrund der sehr geringen Datenbasis und der fehlenden Plausibilität – eine derartige Erhöhung der  $eGFR_{CG}$  unter TDF ist auch aus pharmakologischen Gründen unplausibel - wird diese Effektmodifikation als Zufallsbefund gesehen und ist entsprechend nicht fazitrelevant.

#### ***Veränderung $eGFR_{CKD-EPI Cr}$***

Es besteht ein Beleg für Effektmodifikation durch Geschlecht ( $p=0,0491$ ). Da jedoch in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist dieser Beleg auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Außerdem besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Region ( $p=0,1852$ ). Hier zeigt sich in der Gruppe der Patienten aus Europa ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF (MD [95%-KI]: 5,90 [0,38; 11,42],  $p=0,0362$ ). In den anderen Subgruppen besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

#### ***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 Beleg für Effektmodifikation durch Geschlecht ( $p=0,0305$ ). Es besteht hier sowohl in der Gruppe der männlichen Patienten (MD [95%-KI]: 1,94 [0,72; 3,16],  $p=0,0018$ ; SMD [95%-KI]: 2,28 [0,48; 4,08]) als auch in der Gruppe der weiblichen Patienten (MD [95%-KI]: 4,29 [2,54; 6,03],  $p<0,0001$ ; SMD [95%-KI]: 0,78 [0,24; 1,32]) ein statistisch signifikanter 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 Geschlecht ( $p=0,1476$ ). Da jedoch in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist dieser Beleg auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

#### **4.3.1.3.2.4.2 Zusammenfassung der Subgruppenanalysen für oral antiviral vorbehandelte Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion (Studie GS110, Woche 72)**

Es wurden Subgruppenanalysen für alle Endpunkte durchgeführt, für die eine ausreichende Anzahl Ereignisse vorlag, so dass Subgruppenanalysen sinnvoll sind. Tabelle 4-87 zeigt die Ergebnisse der Interaktionstests. Im Folgenden werden nur die Subgruppenanalysen beschrieben, für die ein signifikanter Interaktionstest vorliegt. Subgruppenanalysen mit nicht-signifikantem Interaktionstest sind nicht fazitrelevant und werden demnach nicht weiter beschrieben.

##### ***Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <29 IU/mL)***

Es besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Region ( $p=0,1073$ ). Hier zeigt sich bei Patienten aus Ostasien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von TAF (OR [95%-KI]: 0,27 [0,08; 0,86],  $p=0,0273$ ). Da sich jedoch in keiner der anderen Subgruppen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zeigt und die Übertragbarkeit des Ergebnisses bei Patienten aus Ostasien auf den deutschen Versorgungskontext fraglich scheint, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

##### ***Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung, AASLD)***

Es traten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation auf.

##### ***Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung, Zentrallabor)***

Es traten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation auf.

##### ***Serologisches Ansprechen (HBeAg-Verlust und Serokonversion)***

Es besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Alter ( $p=0,1739$ ). Da jedoch in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen besteht, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

##### ***Mortalität***

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

##### ***Gesamtrate unerwünschter Ereignisse***

Es besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch HBV-DNA ( $p=0,0607$ ). 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 Geschlecht ( $p=0,1648$ ). 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.

***Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)***

Es traten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation auf.

***Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT)***

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

***Veränderung  $eGFR_{CG}$*** 

Es besteht ein Beleg für Effektmodifikation durch Region ( $p=0,0383$ ). Dabei zeigt sich lediglich in der Gruppe der Patienten aus Ostasien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF (MD [95%-KI]: 8,20 [2,73; 13,67],  $p=0,0033$ ). In den anderen Subgruppen besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

***Veränderung  $eGFR_{CKD-EPI Cr}$*** 

Es besteht ein Beleg für Effektmodifikation durch Region ( $p=0,0007$ ). Dabei zeigt sich in der Gruppe der Patienten aus Ostasien (MD [95%-KI]: 6,30 [2,80; 9,80],  $p=0,0004$ ) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF und in der Gruppe der Patienten aus anderen Regionen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von TAF (MD [95%-KI]: -4,80 [-9,13; -0,47],  $p=0,0297$ ). In den anderen Subgruppen besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Da der Unterschied in der Gruppe der Patienten aus anderen Ländern jedoch auf einer sehr geringen Anzahl Patienten basiert (10 versus 4) ist dieses Ergebnis mit großer Vorsicht zu interpretieren.

***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 Geschlecht ( $p=0,0919$ ). Es besteht hier sowohl in der Gruppe der männlichen Patienten (MD [95%-KI]: 1,44 [0,54; 2,33],  $p=0,0017$ ; SMD [95%-KI]: 0,69 [0,27; 1,11]) als auch in der Gruppe der weiblichen Patienten (MD [95%-KI]: 3,08 [1,39; 4,78],  $p=0,0004$ ; SMD [95%-KI]: 0,99 [0,42; 1,56]) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von TAF. Dies ist somit eine quantitative Interaktion und demnach nicht fazitrelevant.

Außerdem besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch HBV-DNA zu Baseline ( $p=0,1007$ ). Es besteht hier sowohl in der Gruppe der Patienten mit HBV-DNA zu Baseline  $<10^8$  IU/mL (MD [95%-KI]: 1,37 [0,32; 2,43],  $p=0,0105$ ; SMD [95%-KI]: 0,66 [0,18; 1,13]) als auch in der Gruppe der Patienten mit HBV-DNA zu Baseline  $\geq 10^8$  IU/mL (MD [95%-KI]: 2,84 [1,44; 4,24],  $p<0,0001$ ; SMD [95%-KI]: 1,04 [0,57; 1,51]) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von TAF. Dies ist somit eine quantitative Interaktion und demnach nicht fazitrelevant.

Außerdem besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Region ( $p=0,1699$ ). Es besteht hier sowohl in der Gruppe der Patienten aus Ostasien (MD [95%-KI]: 2,78 [1,43; 4,12],  $p<0,0001$ ; SMD [95%-KI]: 1,07 [0,59; 1,56]) als auch in der Gruppe der Patienten aus Europa (MD [95%-KI]: 2,07 [0,46; 3,69],  $p=0,0117$ ; SMD [95%-KI]: 0,80 [0,15; 1,45]) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von TAF, der sich jedoch nur bei Patienten aus Ostasien klinisch relevant (Untergrenze des 95%-KI  $\geq 0,20$ ) zeigt.

***Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule***

Es besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Geschlecht ( $p=0,1803$ ). Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied in der Gruppe der männlichen Patienten (MD [95%-KI]: 1,04 [-0,39; 2,47],  $p=0,1526$ ). Allerdings besteht in der Gruppe der Frauen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF (MD [95%-KI]: 2,70 [0,74; 4,65],  $p=0,0069$ ; SMD [95%-KI]: 0,74 [0,19; 1,30]). Da die SMD jedoch keinen klinisch relevanten Unterschied zeigt, ist dieser Hinweis auf Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Außerdem besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch ALT zu Baseline ( $p=0,1738$ ). Dabei besteht in der Gruppe der Patienten mit ALT zu Baseline  $\leq$ ULN kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Allerdings zeigt sich in der Gruppe der Patienten mit ALT zu Baseline  $>$ ULN ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF (MD [95%-KI]: 1,93 [0,70; 3,15],  $p=0,0021$ ; SMD [95%-KI]: 0,54 [0,20; 0,87]), der gemäß SMD auch klinische Relevanz aufweist. Allerdings basiert das Ergebnis in der Subgruppe der Patienten mit ALT zu Baseline  $\leq$ ULN auf einer sehr geringen Patientenzahl (neun vs. vier Patienten in der Analyse) und wird als nicht belastbar eingeschätzt. Entsprechend ist dieses Ergebnis nicht fazitrelevant.

#### 4.3.1.3.2.5 Subgruppenanalysen für oral antiviral vorbehandelte Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion (Studie GS108, Woche 96)

##### 4.3.1.3.2.5.1 Subgruppenanalysen für Virologisches Ansprechen ([M=F]; <29 IU/mL)

Tabelle 4-88: Subgruppenergebnisse für Virologisches Ansprechen ([M=F]; <29 IU/mL) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GS108, oral antiviral vorbehandelte Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion, ITT-Population, Woche 96)

Subgruppenvariable Subgruppe	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
<b>Geschlecht</b>					
Männlich	47	41 (87,2)	25	23 (92)	0,59 [0,11; 3,19], 0,5436 0,95 [0,81; 1,11], 0,5124
Weiblich	13	13 (100)	5	3 (60)	19,29 [0,74; 500,38], 0,0748 1,65 [0,83; 3,28], 0,1496
<b>p-Wert des Interaktionstest</b>					0,0615
<b>ALT zu Baseline (Zentrallabor)</b>					
≤ULN	8	7 (87,5)	1	0	15,00 [0,39; 576,69], 0,1458 3,33 [0,30; 37,42], 0,3291
>ULN	52	47 (90,4)	29	26 (89,7)	1,08 [0,24; 4,91], 0,9160 1,01 [0,87; 1,17], 0,9169
<b>p-Wert des Interaktionstest</b>					0,192
ALT=Alaninaminotransferase, 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, ULN=Obergrenze des Normbereichs					

##### 4.3.1.3.2.5.2 Subgruppenanalysen für Biochemisches Ansprechen (AASLD)

Es traten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation auf.

##### 4.3.1.3.2.5.3 Subgruppenanalysen für Biochemisches Ansprechen (Zentrallabor)

Es traten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation auf.

##### 4.3.1.3.2.5.4 Subgruppenanalysen für Mortalität

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

**4.3.1.3.2.5.5 Subgruppenanalysen für Gesamtrate Unerwünschte Ereignisse**

Tabelle 4-89: Subgruppenergebnisse für Gesamtrate Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GS108, oral antiviral vorbehandelte Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion, Safety-Population, Woche 96)

Subgruppen- variable Subgruppe	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
<b>Alter</b>					
<50 Jahre	38	30 (78,9)	17	12 (70,6)	1,56 [0,42; 5,75], 0,5019 1,12 [0,79; 1,58], 0,5285
≥50 Jahre	22	17 (77,3)	13	12 (92,3)	0,28 [0,03; 2,74], 0,2763 0,84 [0,64; 1,10], 0,2062
<b>p-Wert des Interaktionstest</b>					0,1972
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					

**4.3.1.3.2.5.6 Subgruppenanalysen für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**

Tabelle 4-90: Subgruppenergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GS108, oral antiviral vorbehandelte Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion, ITT-Population, mit ALT > ULN zu Baseline Woche 96)

Subgruppen- variable Subgruppe	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
<b>Region</b>					
Ostasien	26	1 (3,8)	11	4 (36,4)	0,07 [0,01; 0,73], 0,0263 0,11 [0,01; 0,84], 0,0338
Europa	19	1 (5,3)	8	2 (25)	0,17 [0,01; 2,18], 0,1722 0,21 [0,02; 2,01], 0,1754
Nordamerika	13	2 (15,4)	9	0	4,13 [0,18; 96,93], 0,3783 3,57 [0,19; 66,61], 0,3938
Andere	2	0	2	0	n.b. n.b.
<b>p-Wert des Interaktionstest</b>					0,1105
DNA=Desoxyribonukleinsäure, HBV=Hepatitis-B-Virus, IU=Internationale Einheit, 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					

**4.3.1.3.2.5.7 Subgruppenanalysen für Gesamtrate Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4**

Tabelle 4-91: Subgruppenergebnisse für Gesamtrate Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GS108, oral antiviral vorbehandelte Patienten mit HBsAg-negativer chronischer HBV-Infektion, Safety-Population, Woche 96)

Subgruppen- variable Subgruppe	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
<b>Geschlecht</b>					
Männlich	47	4 (8,5)	25	1 (4)	2,23 [0,24; 21,13], 0,4837 2,13 [0,25; 18,03], 0,4886
Weiblich	13	0	5	1 (20)	0,11 [0,00; 3,24], 0,2018 0,14 [0,01; 3,03], 0,2118
<b>p-Wert des Interaktionstest</b>					0,1469
N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid, TDF=Tenofoviridisoproxil					

**4.3.1.3.2.5.8 Subgruppenanalysen für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse**

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

**4.3.1.3.2.5.9 Subgruppenanalysen für Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)**

Tabelle 4-92: Subgruppenergebnisse für Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GS108, oral antiviral vorbehandelte Patienten mit HBsAg-negativer chronischer HBV-Infektion, Safety-Population, Woche 96)

Subgruppen- variable Subgruppe	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
<b>Alter</b>					
<50 Jahre	38	3 (7,9)	17	0	3,45 [0,17; 70,57], 0,4212 3,23 [0,18; 59,31], 0,4296
≥50 Jahre	22	3 (13,6)	13	5 (38,5)	0,25 [0,05; 1,32], 0,1027 0,35 [0,10; 1,25], 0,1058
<b>p-Wert des Interaktionstest</b>					0,1281
N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid, TDF=Tenofoviridisoproxil					

**4.3.1.3.2.5.10 Subgruppenanalysen für Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT)**

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

**4.3.1.3.2.5.11 Subgruppenanalysen für Veränderung eGFR<sub>CG</sub>**

Tabelle 4-93: Subgruppenergebnisse für Veränderung eGFR<sub>CG</sub> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GS108, oral antiviral vorbehandelte Patienten mit HBsAg-negativer chronischer HBV-Infektion, Safety-Population, Woche 96)

Subgruppenvariable Subgruppe	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
<b>Geschlecht</b>					
Männlich	43	-1 (11,38)	24	-8,5 (13,82)	7,50 [1,01; 13,99], 0,0235
Weiblich	13	-0,2 (17,63)	4	14,7 (15,47)	-14,90 [-32,84; 3,04], 0,1035
<b>p-Wert des Interaktionstest</b>					0,0214
KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil					

**4.3.1.3.2.5.12 Subgruppenanalysen für Veränderung eGFR<sub>CKD-EPI Cr</sub>**

Tabelle 4-94: Subgruppenergebnisse für Veränderung eGFR<sub>CKD-EPI Cr</sub> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GS108, oral antiviral vorbehandelte Patienten mit HBsAg-negativer chronischer HBV-Infektion, Safety-Population, Woche 96)

Subgruppenvariable Subgruppe	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
<b>Geschlecht</b>					
Männlich	43	-2,4 (6,25)	24	-4,7 (8,9)	2,30 [-1,72; 6,32], 0,2622
Weiblich	13	-2,4 (8,37)	4	10,1 (13,71)	-12,50 [-26,69; 1,69], 0,0841
<b>p-Wert des Interaktionstest</b>					0,0491
<b>Region</b>					
Ostasien	26	-2,3 (6)	11	-0,2 (14,1)	-2,10 [-10,75; 6,55], 0,634
Europa	18	-4 (6,28)	7	-9,9 (6,34)	5,90 [0,38; 11,42], 0,0362
Nordamerika	11	0,4 (8,69)	8	1,2 (6,95)	-0,80 [-7,84; 6,24], 0,8238
Andere	1	-7,2 (n.b.)	2	-5,3 (0,93)	-1,90 [n.b.; n.b.]
<b>p-Wert des Interaktionstest</b>					0,1852
KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n.b.=nicht berechenbar, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil					

**4.3.1.3.2.5.13 Subgruppenanalysen für Knochenfrakturen (HLGT&SMQ)**

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

**4.3.1.3.2.5.14 Subgruppenanalysen für Osteoporose (PT)**

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

**4.3.1.3.2.5.15 Subgruppenanalysen für Osteopenie (PT)**

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

**4.3.1.3.2.5.16 Subgruppenanalysen für Veränderung Knochendichte in der Hüfte**

Tabelle 4-95: Subgruppenergebnisse für Veränderung Knochendichte in der Hüfte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GS108, oral antiviral vorbehandelte Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion, Hüft-DXA Analyse-Set, Woche 96)

Subgruppenvariable Subgruppe	TAF		TDF		Behandlungseffekt MD [95%-KI], p-Wert
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	
<b>Geschlecht</b>					
Männlich	39	-0,41 (2,6)	22	-2,35 (2,17)	1,94 [0,72; 3,16], 0,0018 SMD: 2,28 [0,48; 4,08]
Weiblich	12	-1,09 (1,81)	2	-5,38 (1,02)	4,29 [2,54; 6,03], <0,0001 SMD: 0,78 [0,24; 1,32]
<b>p-Wert des Interaktionstest</b>					0,0305
KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil					

**4.3.1.3.2.5.17 Subgruppenanalysen für Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule**

Tabelle 4-96: Subgruppenergebnisse für Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GS108, oral antiviral vorbehandelte Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion, Wirbelsäulen-DXA Analyse-Set, Woche 96)

Subgruppenvariable Subgruppe	TAF		TDF		Behandlungseffekt MD [95%-KI], p-Wert
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	
<b>Geschlecht</b>					
Männlich	41	-0,56 (3,23)	22	-2,17 (3,69)	1,61 [-0,22; 3,45], 0,0847
Weiblich	12	0,02 (2,7)	2	-6,93 (4,92)	6,95 [-0,04; 13,94], 0,0513
<b>p-Wert des Interaktionstest</b>					0,1476
KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil					

#### 4.3.1.3.2.6 Subgruppenanalysen für oral antiviral vorbehandelte Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion (Studie GS110, Woche 72)

##### 4.3.1.3.2.6.1 Subgruppenanalysen für Virologisches Ansprechen ([M=F]; <29 IU/mL)

Tabelle 4-97: Subgruppenergebnisse für Virologisches Ansprechen ([M=F]; <29 IU/mL) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GS110, oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion, ITT-Population, Woche 72)

Subgruppenvariable Subgruppe	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
<b>Region</b>					
Ostasien	63	40 (63,5)	30	26 (86,7)	0,27 [0,08; 0,86], 0,0273 0,73 [0,58; 0,93], 0,0092
Europa	39	20 (51,3)	22	12 (54,5)	0,88 [0,31; 2,50], 0,8064 0,94 [0,58; 1,53], 0,8047
Nordamerika	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	11	5 (45,5)	5	2 (40)	1,25 [0,15; 10,70], 0,8386 1,14 [0,32; 3,98], 0,8416
<b>p-Wert des Interaktionstest</b>					0,1073
Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofoviralfenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil					

##### 4.3.1.3.2.6.2 Subgruppenanalysen für Biochemisches Ansprechen (AASLD)

Es traten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation auf.

##### 4.3.1.3.2.6.3 Subgruppenanalysen für Biochemisches Ansprechen (Zentrallabor)

Es traten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation auf.

#### 4.3.1.3.2.6.4 Subgruppenanalysen für Serologisches Ansprechen (HBeAg-Verlust, [M=F])

Tabelle 4-98: Subgruppenergebnisse für Serologisches Ansprechen (HBeAg-Verlust, [M=F]) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GS110, oral antiviral vorbehandelte Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion, ITT-Population, Woche 72)

Subgruppenvariable Subgruppe	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
<b>Alter</b>					
<50 Jahre	109	13 (11,9)	53	5 (9,4)	1,30 [0,44; 3,86], 0,6365 1,26 [0,48; 3,36], 0,6384
≥50 Jahre	26	3 (11,5)	14	4 (28,6)	0,33 [0,06; 1,73], 0,1887 0,40 [0,10; 1,56], 0,1876
<b>p-Wert des Interaktionstest</b>					0,1739
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					

#### 4.3.1.3.2.6.5 Subgruppenanalysen für Serologisches Ansprechen (HBeAg-Serokonversion, [M=F])

Es traten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation auf.

#### 4.3.1.3.2.6.6 Subgruppenanalysen für Mortalität

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

#### 4.3.1.3.2.6.7 Subgruppenanalysen für Gesamtrate Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-99: Subgruppenergebnisse für Gesamtrate Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GS110, oral antiviral vorbehandelte Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion, Safety-Population, Woche 72)

Subgruppenvariable Subgruppe	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
<b>HBV-DNA zu Baseline</b>					
<10 <sup>8</sup> IU/mL	64	46 (71,9)	32	26 (81,2)	0,59 [0,21; 1,67], 0,3204 0,88 [0,71; 1,11], 0,2882
≥10 <sup>8</sup> IU/mL	73	60 (82,2)	37	25 (67,6)	2,22 [0,89; 5,52], 0,0877 1,22 [0,95; 1,56], 0,1207
<b>p-Wert des Interaktionstest</b>					0,0607
DNA=Desoxyribonukleinsäure, HBV=Hepatitis-B-Virus, IU=Internationale Einheit, 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					

**4.3.1.3.2.6.8 Subgruppenanalysen für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**

Es traten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation auf.

**4.3.1.3.2.6.9 Subgruppenanalysen für Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4**

Tabelle 4-100: Subgruppenergebnisse für Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GS110, oral antiviral vorbehandelte Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion, Safety-Population, Woche 72)

Subgruppenvariable Subgruppe	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert
<b>Geschlecht</b>					
Männlich	100	9 (9)	39	1 (2,6)	3,76 [0,46; 30,70], 0,2167 3,51 [0,46; 26,79], 0,2260
Weiblich	37	1 (2,7)	30	2 (6,7)	0,39 [0,03; 4,51], 0,4501 0,41 [0,04; 4,26], 0,4518
<b>p-Wert des Interaktionstest</b>					0,1648
KI=Konfidenzintervall, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, n=Anzahl der Patienten mit Ereignis, OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko, TAF=Tenofovirafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil					

**4.3.1.3.2.6.10 Subgruppenanalysen für Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse**

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

**4.3.1.3.2.6.11 Subgruppenanalysen für Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)**

Es traten keine Hinweise oder Belege auf Effektmodifikation auf.

**4.3.1.3.2.6.12 Subgruppenanalysen für Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT)**

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

**4.3.1.3.2.6.13 Subgruppenanalysen für Veränderung eGFR<sub>CG</sub>**

Tabelle 4-101: Subgruppenergebnisse für Veränderung eGFR<sub>CG</sub> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GS110, oral antiviral vorbehandelte Patienten mit HBsAg-positiver chronischer HBV-Infektion, Safety-Population, Woche 72)

Subgruppenvariable Subgruppe	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
<b>Region</b>					
Ostasien	59	-0,2 (13,97)	29	-8,4 (11,39)	8,20 [2,73; 13,67], 0,0033
Europa	35	-2,1 (17,07)	20	-6,4 (12,79)	4,30 [-3,66; 12,26], 0,2899
Nordamerika	23	6,4 (11,71)	12	2,4 (12,67)	4,00 [-4,62; 12,62], 0,363
Andere	10	-3,8 (12,1)	4	3,6 (5,11)	-7,40 [-16,42; 1,62], 0,1078
<b>p-Wert des Interaktionstest</b>					0,0383
ALT=Alaninaminotransferase, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofoviralfenamid, TDF=Tenofoviridisoproxil, ULN=Obergrenze des Normbereichs					

**4.3.1.3.2.6.14 Subgruppenanalysen für Veränderung eGFR<sub>CKD-EPI Cr</sub>**

Tabelle 4-102: Subgruppenergebnisse für Veränderung eGFR<sub>CKD-EPI Cr</sub> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GS110, oral antiviral vorbehandelte Patienten mit HBsAg-positiver chronischer HBV-Infektion, Safety-Population, Woche 72)

Subgruppenvariable Subgruppe	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
<b>Region</b>					
Ostasien	59	-0,6 (7,67)	29	-6,9 (7,98)	6,30 [2,80; 9,80], 0,0004
Europa	35	-0,9 (11,79)	20	-5,6 (9,17)	4,70 [-0,90; 10,30], 0,1002
Nordamerika	23	2,3 (7,04)	12	2,4 (6)	-0,10 [-4,55; 4,35], 0,9649
Andere	10	-4 (5,24)	4	0,8 (2,92)	-4,80 [-9,13; -0,47], 0,0297
<b>p-Wert des Interaktionstest</b>					0,0007
ALT=Alaninaminotransferase, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, TAF=Tenofoviralfenamid, TDF=Tenofoviridisoproxil, ULN=Obergrenze des Normbereichs					

**4.3.1.3.2.6.15 Subgruppenanalysen für Knochenfrakturen (HLGT&SMQ)**

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

**4.3.1.3.2.6.16 Subgruppenanalysen für Osteoporose (PT)**

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

**4.3.1.3.2.6.17 Subgruppenanalysen für Osteopenie (PT)**

Aufgrund zu geringer Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

**4.3.1.3.2.6.18 Subgruppenanalysen für Veränderung Knochendichte in der Hüfte**

Tabelle 4-103: Subgruppenergebnisse für Veränderung Knochendichte in der Hüfte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GS110, oral antiviral vorbehandelte Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion, Hüft-DXA Analyse-Set, Observed-Auswertung, Woche 72)

Subgruppenvariable Subgruppe	TAF		TDF		Behandlungseffekt MD [95%-KI], p-Wert
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	
<b>Geschlecht</b>					
Männlich	84	-0,18 (1,98)	32	-1,62 (2,29)	1,44 [0,54; 2,33], 0,0017 SMD: 0,69 [0,27; 1,11]
Weiblich	29	-0,02 (2,39)	25	-3,1 (3,7)	3,08 [1,39; 4,78], 0,0004 SMD: 0,99 [0,42; 1,56]
<b>p-Wert des Interaktionstest</b>					0,0919
<b>HBV-DNA zu Baseline</b>					
<10 <sup>8</sup> IU/mL	48	-0,38 (1,7)	29	-1,76 (2,57)	1,37 [0,32; 2,43], 0,0105 SMD: 0,66 [0,18; 1,13]
≥10 <sup>8</sup> IU/mL	65	0,04 (2,32)	28	-2,8 (3,45)	2,84 [1,44; 4,24], <0,0001 SMD: 1,04 [0,57; 1,51]
<b>p-Wert des Interaktionstest</b>					0,1007
<b>Region</b>					
Ostasien	53	-0,47 (1,97)	29	-3,24 (3,40)	2,78 [1,43; 4,12], <0,0001 SMD: 1,07 [0,59; 1,56]
Europa	28	0,54 (2,54)	15	-1,54 (2,59)	2,07 [0,46; 3,69], 0,0117 SMD: 0,80 [0,15; 1,45]
Nordamerika	23	-0,27 (1,67)	11	-0,89 (2,12)	0,62 [-0,81; 2,04], 0,3971
Andere	9	0,01 (1,92)	2	-1,25 (1,20)	1,26 [-0,82; 3,34], 0,2357
<b>p-Wert des Interaktionstest</b>					0,1699
DNA=Desoxyribonukleinsäure, HBV=Hepatitis-B-Virus, IU=Internationale Einheit, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil					

**4.3.1.3.2.6.19 Subgruppenanalysen für Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule**

Tabelle 4-104: Subgruppenergebnisse für Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GS110, oral antiviral vorbehandelte Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion, Wirbelsäulen-DXA Analyse-Set, Observed-Auswertung, Woche 72)

Subgruppenvariable Subgruppe	TAF		TDF		Behandlungseffekt
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MD [95%-KI], p-Wert
<b>Geschlecht</b>					
Männlich	84	-0,48 (3,37)	33	-1,52 (3,61)	1,04 [-0,39; 2,47], 0,1526
Weiblich	29	-0,42 (3,11)	25	-3,12 (4,07)	2,70 [0,74; 4,65], 0,0069
					SMD: 0,74 [0,19; 1,30]
<b>p-Wert des Interaktionstest</b>					0,1803
<b>ALT zu Baseline (Zentrallabor)</b>					
≤ULN	9	-1,29 (2,45)	4	-0,72 (3,04)	-0,57 [-3,95; 2,81], 0,7417
>ULN	104	-0,4 (3,35)	54	-2,32 (3,92)	1,93 [0,70; 3,15], 0,0021
					SMD: 0,54 [0,20; 0,87]
<b>p-Wert des Interaktionstest</b>					0,1738
ALT=Alaninaminotransferase, KI=Konfidenzintervall, MD=Mittelwertdifferenz, MW=Mittelwert, N=Anzahl der Patienten in der Analyse, SD=Standardabweichung, SMD=Standardisierte Mittelwertdifferenz, TAF=Tenofoviralfenamid, TDF=Tenofoviridisoproxil, ULN=Obergrenze des Normbereichs					

**4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien**

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

*Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.*

Zur Bewertung des Zusatznutzens von TAF im Vergleich zu TDF wurden zwei doppelblinde RCT (GS108 und GS110) eingeschlossen, in welchen das zu bewertende Arzneimittel TAF direkt mit der zVT TDF verglichen wird.

Folgende patientenrelevante Endpunkte wurden untersucht und in die Bewertung des Zusatznutzens eingeschlossen:

- Wirksamkeit:
  - Virologisches Ansprechen (HBV-DNA)
  - Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung)

- Serologisches Ansprechen (HBeAg-Verlust und Serokonversion)
- Unerwünschte Ereignisse:
  - Mortalität
  - Gesamtrate unerwünschter Ereignisse
  - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
  - Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4
  - Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse
  - Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse:
    - Nierenerkrankungen
      - Nierenversagen und –funktionsstörungen (HLT)
      - Nierenfunktionsstörungen
        - Veränderung eGFR<sub>CG</sub>
        - Veränderung eGFR<sub>CKD-EPI Cr</sub>
    - Veränderungen der Knochendichte/Frakturen
      - Knochenfrakturen (HLGT&SMQ)
      - Osteoporose (PT)
      - Osteopenie (PT)
      - Veränderungen der Knochendichte in der Hüfte und in der Wirbelsäule

Dargestellt werden primär die Ergebnisse unter Verwendung des OR, POR bzw. der MD. Außerdem werden hier nur die Subgruppenergebnisse dargestellt, die in Abschnitt 4.3.1.3.2 nicht als nicht fazitrelevant beschrieben wurden.

#### **4.3.1.3.3.1 Zusammenfassung der Ergebnisse für oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion (Studie GS108, Woche 96)**

##### **Wirksamkeit**

##### ***Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <29 IU/mL)***

Hinsichtlich des **virologischen Ansprechens (Missing=Failure)** zu Woche 96 zeigt sich für nicht-vorbehandelte Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen. Das OR [95%-KI] beträgt 0,82 [0,37; 1,85] mit  $p=0,6364$ . Auch unter Verwendung des Missing=Excluded-Ansatzes zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,67 [0,07; 6,52],  $p=0,7301$ ).

Es traten keine fazitrelevanten Hinweise oder Belege für Effektmodifikation auf.

### ***Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung)***

In der Auswertung anhand der Kriterien der AASLD besteht hinsichtlich des biochemischen Ansprechens ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von TAF (OR [95%-KI]: 1,61 [1,00; 2,59],  $p=0,0485$ ) vor, der in der Auswertung des biochemischen Ansprechens durch das Zentrallabor lediglich numerischer Natur ist (OR [95%-KI]: 1,29 [0,71; 2,36],  $p=0,4040$ ).

Es besteht hinsichtlich des biochemischen Ansprechens (AASLD) ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Geschlecht ( $p=0,1422$ ). Dabei besteht in der Gruppe der weiblichen Patienten ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von TAF (OR [95%-KI]: 2,62 [1,17; 5,86],  $p=0,0189$ ), der in der Gruppe der männlichen Patienten nicht besteht (OR [95%-KI]: 1,22 [0,66; 2,28],  $p=0,5236$ ).

Weitere fazitrelevante Hinweise oder Belege für Effektmodifikation liegen nicht vor.

## **Unerwünschte Ereignisse**

### ***Mortalität***

Es verstarb kein Patient.

Aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

### ***Gesamtrate unerwünschter Ereignisse***

Hinsichtlich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,31 [0,75; 2,27],  $p=0,3369$ ).

Es traten keine fazitrelevanten Hinweise oder Belege für Effektmodifikation auf.

### ***Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse***

Hinsichtlich der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,98 [0,44; 2,16],  $p=0,9515$ ).

Es traten keine fazitrelevanten Hinweise oder Belege für Effektmodifikation auf.

### ***Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4***

Hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse Grad 3-4 besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,15 [0,43; 3,08],  $p=0,7808$ ).

Es traten keine fazitrelevanten Hinweise oder Belege für Effektmodifikation auf.

### ***Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse***

Hinsichtlich der Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 1,80 [0,28; 11,78],  $p=0,5386$ ).

Aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

### ***Nierenerkrankungen***

#### *Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)*

Hinsichtlich der Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,83 [0,32; 2,17],  $p=0,7022$ ).

Es traten keine fazitrelevanten Hinweise oder Belege für Effektmodifikation auf.

#### *Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT)*

Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT) traten nicht auf.

Aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

#### *Nierenfunktionsstörungen*

##### Veränderung $eGFR_{CG}$ (mL/min)

Hinsichtlich der Veränderung  $eGFR_{CG}$  besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF (MD [95%-KI]: 3,10 [0,27; 5,93],  $p=0,0316$ ). Unter einer Behandlung mit TAF nahm die  $eGFR_{CG}$  im Mittel deutlich weniger stark ab, als unter einer Behandlung mit TDF.

*Es besteht außerdem ein Beleg für Effektmodifikation durch Region ( $p=0,0281$ ). Dabei zeigt sich lediglich in der Subgruppe der Patienten aus Ostasien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF (MD [95%-KI]: 6,80 [3,04; 10,56],  $p=0,0004$ ). In den weiteren Subgruppen Europa, Nordamerika und Andere besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.* Veränderung  $eGFR_{CKD-EPI_{Cr}}$  (mL/min/1,73m<sup>2</sup>)

Hinsichtlich der Veränderung  $eGFR_{CKD-EPI_{Cr}}$  besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (MD [95%-KI]: 0,30 [-1,70; 2,30],  $p=0,7684$ ).

Es traten keine fazitrelevanten Hinweise oder Belege für Effektmodifikation auf.

### ***Veränderungen der Knochendichte/Frakturen***

#### *Knochenfrakturen (HLGT&SMQ)*

Hinsichtlich der Knochenfrakturen (HLGT&SMQ) besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,48 [0,10; 2,43], p=0,3763).

Aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

#### *Osteoporose (PT)*

Hinsichtlich der Osteoporose (PT) besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,23 [0,23; 6,43], p=0,8085).

Aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

#### *Osteopenie (PT)*

Hinsichtlich der Osteopenie (PT) besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,73 [0,12; 4,43], p=0,7321).

Aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

### *Prozentuale Veränderungen der Knochendichte*

#### In der Hüfte

Hinsichtlich der prozentualen Veränderung der Knochendichte in der Hüfte zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF (MD [95%-KI]: 2,80 [2,09; 3,51], p<0,0001; SMD [95%-KI]: 1,05 [0,79; 1,31]). Anhand der SMD zeigt sich deutlich, dass der Unterschied auch klinisch relevant ist.

Es traten keine fazitrelevanten Hinweise oder Belege für Effektmodifikation auf.

#### In der Wirbelsäule

Hinsichtlich der prozentualen Veränderung der Knochendichte in der Wirbelsäule zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF (MD [95%-KI]: 2,21 [1,30; 3,12], p<0,0001; SMD [95%-KI]: 0,61 [0,36; 0,86]). Anhand der SMD zeigt sich deutlich, dass der Unterschied auch klinisch relevant ist.

Es traten keine fazitrelevanten Hinweise oder Belege für Effektmodifikation auf.

#### 4.3.1.3.3.2 Zusammenfassung der Ergebnisse für oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion (Studie GS110, Woche 72)

##### Wirksamkeit

###### *Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <29 IU/mL)*

Hinsichtlich des virologischen Ansprechens (Missing=Failure) zu Woche 72 zeigt sich für nicht-vorbehandelte Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen. Das OR [95%-KI] beträgt 1,09 [0,76; 1,57] mit  $p=0,6398$ . Auch unter Verwendung des Missing=Excluded-Ansatzes zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,95 [0,63; 1,44],  $p=0,8048$ ).

Es traten keine fazitrelevanten Hinweise oder Belege für Effektmodifikation auf.

###### *Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung)*

Es zeigt sich hinsichtlich des biochemischen Ansprechens sowohl in der Auswertung anhand der Kriterien der AASLD (OR [95%-KI]: 1,51 [1,09; 2,10],  $p=0,0136$ ) als auch in der Auswertung anhand der Kriterien des Zentrallabor (OR [95%-KI]: 1,74 [1,21; 2,51],  $p=0,0029$ ) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen, der jeweils zugunsten von TAF ausgeprägt ist.

Es besteht hinsichtlich des biochemischen Ansprechens (AASLD) ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Geschlecht ( $p=0,1253$ ). Dabei besteht in der Gruppe der weiblichen Patienten ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von TAF (OR [95%-KI]: 2,28 [1,25; 4,13],  $p=0,0068$ ), der in der Gruppe der männlichen Patienten nicht besteht (OR [95%-KI]: 1,30 [0,87; 1,94],  $p=0,2058$ ).

Weitere fazitrelevante Hinweise oder Belege für Effektmodifikation liegen nicht vor.

###### *Serologisches Ansprechen (HBeAg-Verlust und Serokonversion)*

Sowohl hinsichtlich des HBeAg-Verlustes (OR [95%-KI]: 1,17 [0,75; 1,82],  $p=0,5024$ ) als auch hinsichtlich der HBeAg-Serokonversion (OR [95%-KI]: 1,44 [0,86; 2,43],  $p=0,1641$ ) besteht ein numerischer Unterschied zugunsten von TAF. Allerdings zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied.

Es traten keine fazitrelevanten Hinweise oder Belege für Effektmodifikation auf.

##### Unerwünschte Ereignisse

###### *Mortalität*

Es verstarb kein Patient.

Aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

***Gesamtrate unerwünschter Ereignisse***

Hinsichtlich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,09 [0,76; 1,55], p=0,6485).

Es traten keine fazitrelevanten Hinweise oder Belege für Effektmodifikation auf.

***Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse***

Hinsichtlich der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,61 [0,68; 3,83], p=0,2821).

Es traten keine fazitrelevanten Hinweise oder Belege für Effektmodifikation auf.

***Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4***

Hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse Grad 3-4 besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,22 [0,57; 2,59], p=0,6104).

Es traten keine fazitrelevanten Hinweise oder Belege für Effektmodifikation auf.

***Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse***

Hinsichtlich der Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,84 [0,20; 3,53], p=0,8065).

Aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

***Nierenerkrankungen******Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)***

Hinsichtlich der Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,95 [0,72; 5,29], p=0,1902).

Es traten keine fazitrelevanten Hinweise oder Belege für Effektmodifikation auf.

***Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT)***

Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT) traten nicht auf.

Aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

### *Nierenfunktionsstörungen*

#### Veränderung eGFR<sub>CG</sub> (mL/min)

Hinsichtlich der Veränderung eGFR<sub>CG</sub> besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF (MD [95%-KI]: 2,50 [0,14; 4,86], p=0,0380). Unter einer Behandlung mit TAF nahm die eGFR<sub>CG</sub> im Mittel weniger stark ab, als unter einer Behandlung mit TDF.

Es traten keine fazitrelevanten Hinweise oder Belege für Effektmodifikation auf.

#### Veränderung eGFR<sub>CKD-EPI Cr</sub> (mL/min/1,73m<sup>2</sup>)

Hinsichtlich der Veränderung eGFR<sub>CKD-EPI Cr</sub> besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (MD [95%-KI]: 0,30 [-1,03; 1,63], p=0,6594).

Es traten keine fazitrelevanten Hinweise oder Belege für Effektmodifikation auf.

### ***Veränderungen der Knochendichte/Frakturen***

#### *Knochenfrakturen (HLGT&SMQ)*

Hinsichtlich der Knochenfrakturen (HLGT&SMQ) besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,74 [0,12; 4,79], p=0,7549).

Aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

#### *Osteoporose (PT)*

Es besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von TAF (POR [95%-KI]: 0,05 [0,00; 0,55], p=0,0144). Allerdings zeigt sich dieser signifikante Unterschied bei keinem anderen Effektmaß, weswegen dieses Ergebnis als nicht robust und entsprechend nicht fazitrelevant eingeschätzt wird.

Aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

#### *Osteopenie (PT)*

Hinsichtlich der Osteopenie (PT) besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,22 [0,02; 2,47], p=0,2217).

Aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

### *Prozentuale Veränderungen der Knochendichte*

#### In der Hüfte

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

[95%-KI]: 1,82 [1,34; 2,30],  $p < 0,0001$ ; SMD [95%-KI]: 0,69 [0,51; 0,87]). Anhand der SMD zeigt sich deutlich, dass der Unterschied auch klinisch relevant ist.

Es traten keine fazitrelevanten Hinweise oder Belege für Effektmodifikation auf.

#### In der Wirbelsäule

Hinsichtlich der prozentualen Veränderung der Knochendichte in der Wirbelsäule zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF (MD [95%-KI]: 2,04 [1,45; 2,64],  $p < 0,0001$ ; SMD [95%-KI]: 0,61 [0,43; 0,79]). Anhand der SMD zeigt sich deutlich, dass der Unterschied auch klinisch relevant ist.

Es traten keine fazitrelevanten Hinweise oder Belege für Effektmodifikation auf.

#### **4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse für oral antiviral vorbehandelte Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion (Studie GS108, Woche 96)**

##### **Wirksamkeit**

##### ***Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <29 IU/mL)***

Hinsichtlich des **virologischen Ansprechens (Missing=Failure)** zu Woche 96 zeigt sich für vorbehandelte Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen. Das OR [95%-KI] beträgt 1,38 [0,36; 5,34] mit  $p = 0,6363$ . Auch unter Verwendung des Missing=Excluded-Ansatzes zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 2,08 [0,28; 15,58],  $p = 0,4771$ ).

Es traten keine fazitrelevanten Hinweise oder Belege für Effektmodifikation auf.

##### ***Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung)***

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

Es traten keine fazitrelevanten Hinweise oder Belege für Effektmodifikation auf.

##### **Unerwünschte Ereignisse**

##### ***Mortalität***

Es verstarb kein Patient.

Aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

***Gesamtrate unerwünschter Ereignisse***

Hinsichtlich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,90 [0,31; 2,68], p=0,8551).

Es traten keine fazitrelevanten Hinweise oder Belege für Effektmodifikation auf.

***Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse***

Hinsichtlich der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,29 [0,07; 1,10], p=0,0695).

Es traten keine fazitrelevanten Hinweise oder Belege für Effektmodifikation auf.

***Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4***

Hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse Grad 3-4 besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,00 [0,17; 5,79], p=1,0000).

Es traten keine fazitrelevanten Hinweise oder Belege für Effektmodifikation auf.

***Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse***

Hinsichtlich der Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 4,48 [0,07; 286,49], p=0,4795).

Aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

***Nierenerkrankungen******Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)***

Hinsichtlich der Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,56 [0,15; 1,99], p=0,3674).

Es traten keine fazitrelevanten Hinweise oder Belege für Effektmodifikation auf.

***Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT)***

Hinsichtlich Nierenversagens und -funktionsstörungen (HLT) besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,49 [0,03; 8,14], p=0,6200).

Aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

### *Nierenfunktionsstörungen*

#### Veränderung eGFR<sub>CG</sub> (mL/min)

Hinsichtlich der Veränderung eGFR<sub>CG</sub> besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (MD [95%-KI]: 4,40 [-2,44; 11,24], p=0,2071).

Es traten keine fazitrelevanten Hinweise oder Belege für Effektmodifikation auf.

#### Veränderung eGFR<sub>CKD-EPI Cr</sub> (mL/min/1,73m<sup>2</sup>)

Hinsichtlich der Veränderung eGFR<sub>CKD-EPI Cr</sub> besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (MD [95%-KI]: 0,20 [-4,16; 4,56], p=0,9284).

Es besteht allerdings ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Region (p=0,1852). Hier zeigt sich in der Gruppe der Patienten aus Europa ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF (MD [95%-KI]: 5,90 [0,38; 11,42], p=0,0362). In den anderen Subgruppen besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

### ***Veränderungen der Knochendichte/Frakturen***

#### *Knochenfrakturen (HLGT&SMQ)*

Hinsichtlich der Knochenfrakturen (HLGT&SMQ) besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,00 [0,09; 11,49], p=1,0000).

Aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

#### *Osteoporose (PT)*

Hinsichtlich der Osteoporose (PT) besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 4,48 [0,07; 286,49], p=0,4795).

Aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

#### *Osteopenie (PT)*

Hinsichtlich der Osteopenie (PT) besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,00 [0,09; 11,49], p=1,0000).

Aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

### *Prozentuale Veränderungen der Knochendichte*

#### In der Hüfte

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

[95%-KI]: 2,03 [0,91; 3,15],  $p=0,0004$ ; SMD [95%-KI]: 0,84 [0,34; 1,35]). Anhand der SMD zeigt sich deutlich, dass der Unterschied auch klinisch relevant ist.

Es traten keine fazitrelevanten Hinweise oder Belege für Effektmodifikation auf.

#### In der Wirbelsäule

Hinsichtlich der prozentualen Veränderung der Knochendichte in der Wirbelsäule zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF (MD [95%-KI]: 2,14 [0,36; 3,92],  $p=0,0182$ ; SMD [95%-KI]: 0,63 [0,14; 1,12]). Anhand der SMD zeigt sich jedoch, dass der Unterschied nicht klinisch relevant ist.

Es traten keine fazitrelevanten Hinweise oder Belege für Effektmodifikation auf.

#### **4.3.1.3.4 Zusammenfassung der Ergebnisse für oral antiviral vorbehandelte Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion (Studie GS110, Woche 72)**

##### **Wirksamkeit**

##### ***Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <29 IU/mL)***

Hinsichtlich des virologischen Ansprechens (Missing=Failure) zu Woche 72 zeigt sich für vorbehandelte Patienten mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungen. Das OR [95%-KI] beträgt 0,74 [0,40; 1,37] mit  $p=0,3390$ . Auch unter Verwendung des Missing=Excluded-Ansatzes zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,75 [0,39; 1,44],  $p=0,3859$ ).

Es traten keine fazitrelevanten Hinweise oder Belege für Effektmodifikation auf.

##### ***Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung)***

Hinsichtlich des biochemischen Ansprechens zeigt sich weder in der Auswertung durch die AASLD (OR [95%-KI]: 1,52 [0,83; 2,77],  $p=0,1720$ ) noch in der Auswertung durch das Zentrallabor (OR [95%-KI]: 0,94 [0,50; 1,76],  $p=0,8538$ ) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Es traten keine fazitrelevanten Hinweise oder Belege für Effektmodifikation auf.

##### ***Serologisches Ansprechen (HBeAg-Verlust und Serokonversion)***

Weder hinsichtlich des HBeAg-Verlustes (OR [95%-KI]: 0,87 [0,36; 2,08],  $p=0,7482$ ) noch hinsichtlich der HBeAg-Serokonversion (OR [95%-KI]: 0,90 [0,32; 2,55],  $p=0,8458$ ) besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Es traten keine fazitrelevanten Hinweise oder Belege für Effektmodifikation auf.

## **Unerwünschte Ereignisse**

### ***Mortalität***

Es verstarb kein Patient.

Aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

### ***Gesamtrate unerwünschter Ereignisse***

Hinsichtlich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,21 [0,62; 2,36], p=0,5823).

Es traten keine fazitrelevanten Hinweise oder Belege für Effektmodifikation auf.

### ***Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse***

Hinsichtlich der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 0,79 [0,25; 2,52], p=0,6956).

Es traten keine fazitrelevanten Hinweise oder Belege für Effektmodifikation auf.

### ***Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4***

Hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse Grad 3-4 besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,73 [0,46; 6,51], p=0,4160).

Es traten keine fazitrelevanten Hinweise oder Belege für Effektmodifikation auf.

### ***Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse***

Hinsichtlich der Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 4,57 [0,41; 50,80], p=0,2167).

Aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

## ***Nierenerkrankungen***

### ***Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)***

Hinsichtlich der Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (OR [95%-KI]: 1,55 [0,41; 5,91], p=0,5234).

Es traten keine fazitrelevanten Hinweise oder Belege für Effektmodifikation auf.

### ***Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT)***

Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT) traten nicht auf.

Aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

### *Nierenfunktionsstörungen*

#### Veränderung eGFR<sub>CG</sub> (mL/min)

Hinsichtlich der Veränderung eGFR<sub>CG</sub> besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF (MD [95%-KI]: 5,30 [1,35; 9,25], p=0,0085). Während die eGFR<sub>CG</sub> unter TDF im Mittel um über 5 mL/min abnahm, nahm sie unter TAF im Mittel sogar leicht zu.

Es besteht ein Beleg für Effektmodifikation durch Region (p=0,0383). Dabei zeigt sich lediglich in der Gruppe der Patienten aus Ostasien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF (MD [95%-KI]: 8,20 [2,73; 13,67], p=0,0033). In den anderen Subgruppen besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

#### Veränderung eGFR<sub>CKD-EPI Cr</sub> (mL/min/1,73m<sup>2</sup>)

Hinsichtlich der Veränderung eGFR<sub>CKD-EPI Cr</sub> besteht ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF (MD [95%-KI]: 3,90 [1,32; 6,48], p=0,0030).

Es besteht ein Beleg für Effektmodifikation durch Region (p=0,0007). Dabei zeigt sich in der Gruppe der Patienten aus Ostasien (MD [95%-KI]: 6,30 [2,80; 9,80], p=0,0004) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF und in der Gruppe der Patienten aus anderen Regionen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von TAF (MD [95%-KI]: -4,80 [-9,13; -0,47], p=0,0297). In den anderen Subgruppen besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Da der Unterschied in der Gruppe der Patienten aus anderen Ländern jedoch auf einer sehr geringen Anzahl Patienten basiert (10 versus 4) ist dieses Ergebnis mit großer Vorsicht zu interpretieren.

### ***Veränderungen der Knochendichte/Frakturen***

#### *Knochenfrakturen (HLGT&SMQ)*

Hinsichtlich der Knochenfrakturen (HLGT&SMQ) besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,47 [0,03; 9,02], p=0,6201).

Aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

#### *Osteoporose (PT)*

Hinsichtlich der Osteoporose (PT) besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 4,50 [0,07; 286,10], p=0,4779).

Aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

### *Osteopenie (PT)*

Hinsichtlich der Osteopenie (PT) besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (POR [95%-KI]: 0,05 [0,00; 3,21],  $p=0,1588$ ).

Aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

### *Prozentuale Veränderungen der Knochendichte*

#### In der Hüfte

Hinsichtlich der prozentualen Veränderung der Knochendichte in der Hüfte zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF (MD [95%-KI]: 2,13 [1,25; 3,01],  $p<0,0001$ ; SMD [95%-KI]: 0,87 [0,53; 1,20]). Anhand der SMD zeigt sich deutlich, dass der Unterschied auch klinisch relevant ist.

Es besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Region ( $p=0,1699$ ). Es besteht hier sowohl in der Gruppe der Patienten aus Ostasien (MD [95%-KI]: 2,78 [1,43; 4,12],  $p<0,0001$ ; SMD [95%-KI]: 1,07 [0,59; 1,56]) als auch in der Gruppe der Patienten aus Europa (MD [95%-KI]: 2,07 [0,46; 3,69],  $p=0,0117$ ; SMD [95%-KI]: 0,80 [0,15; 1,45]) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von TAF, der sich jedoch nur bei Patienten aus Ostasien klinisch relevant (Untergrenze des 95%-KI  $\geq 0,20$ ) zeigt.

#### In der Wirbelsäule

Hinsichtlich der prozentualen Veränderung der Knochendichte in der Wirbelsäule zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF (MD [95%-KI]: 1,74 [0,58; 2,91],  $p=0,0033$ ; SMD [95%-KI]: 0,50 [0,18; 0,82]). Anhand der SMD zeigt sich jedoch, dass der Unterschied nicht klinisch relevant ist.

Es traten keine fazitrelevanten Hinweise oder Belege für Effektmodifikation auf.

## **4.3.2 Weitere Unterlagen**

### **4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

#### **4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche**

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie*

**Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie**

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-105: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

#### 4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des

indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-106: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-107: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-108: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-109: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:*

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*

- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

*Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien**

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

##### **4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien**

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-110: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

##### 4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-111: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-112: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.3 Weitere Untersuchungen**

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

#### **4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen**

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

**4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen**

*Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.*

*Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

**4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen****4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen**

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-113: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

*Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.*

Nicht zutreffend.

### 4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

#### 4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

*Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.*

Die Vollständigkeit des Studienpools wurde durch eine umfassende systematische Studienregistersuche bestätigt (siehe Abschnitt 4.2.3.3 und Anhang 4-B). Außerdem sind alle in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte valide und patientenrelevante Endpunkte, deren Erhebung gemäß aktueller Leitlinien und Standards empfohlen werden [4-7, 16]. Die Verwendung von Surrogatendpunkten wurde in Abschnitt 4.5.4 begründet.

Die Studien GS108 und GS110, die für direkte Vergleiche mit der zVT bei oral antiviral nicht-vorbehandelten und vorbehandelten erwachsenen Patienten herangezogen wurden, sind RCT und entsprechen demnach der Evidenzstufe Ib. Bei Vorliegen von Studien dieser Evidenzstufe, die auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotenzial aufweisen, sind auf Basis der Einzelstudien grundsätzlich Hinweise auf einen Zusatznutzen ableitbar. Die Studien

wurden in einem doppelblinden Design durchgeführt und weisen jeweils eine hohe Ergebnissicherheit auf.

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Endpunktebene jeweils als niedrig eingestuft. Die Studien wurden nicht meta-analytisch zusammengefasst, da die Auswertungszeitpunkte in den Studien unterschiedlich waren. Allerdings wird im Falle eines signifikanten Unterschieds zu beiden Zeitpunkten in einer Population ein Beleg auf einen Zusatznutzen abgeleitet, da Evidenz aus zwei hochwertigen RCT vorliegt.

#### **4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß**

*Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.*

*Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.*

*Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):*

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

*Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.*

Bewertet wird der Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels TAF im Vergleich zur zVT; die Fragestellung wurde für die folgenden Populationen getrennt formuliert:

- **Oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten**

- **Oral antiviral vorbehandelte Patienten**

Für die Population der jugendlichen Patienten (ab 12 Jahren, mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) liegen keine nutzenbewertungsrelevanten Daten vor. Entsprechend wird keine Zusatznutzenaussage zu jugendlichen Patienten getroffen.

In die Untersuchungen der Fragestellung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte eingeschlossen:

- Wirksamkeit:
  - Virologisches Ansprechen (HBV-DNA)
  - Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung)
  - Serologisches Ansprechen (HBeAg-Verlust und Serokonversion)
- Unerwünschte Ereignisse:
  - Mortalität
  - Gesamtrate unerwünschter Ereignisse
  - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
  - Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4
  - Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse
  - Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse:
    - Nierenerkrankungen
      - Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)
      - Nierenversagen und –funktionsstörungen (HLT)
      - Nierenfunktionsstörungen
        - Veränderung  $eGFR_{CG}$
        - Veränderung  $eGFR_{CKD-EPI Cr}$
    - Veränderungen der Knochendichte/Frakturen
      - Knochenfrakturen (HLGT&SMQ)
      - Osteoporose (PT)
      - Osteopenie (PT)
      - Prozentuale Veränderungen der Knochendichte in Hüfte und Wirbelsäule

Patienten mit HBeAg-negativer und –positiver chronischer HBV-Infektion werden gemeinsam in einer Population betrachtet. Da diese Patienten jedoch in unterschiedlichen Studien untersucht wurden, die aufgrund unterschiedlicher Auswertungszeitpunkte nicht meta-analytisch zusammengefasst werden können, werden die Patienten mit HBeAg-negativer und –positiver chronischer HBV-Infektion getrennt dargestellt. Die Ableitung des

Zusatznutzens erfolgt jedoch für die übergeordneten Populationen der oral antiviral nicht-vorbehandelten bzw. vorbehandelten Patienten.

### Oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten

#### *Ableitung des Zusatznutzens auf Endpunktebene*

Im Folgenden werden die Ergebnisse auf Endpunktebene und die als fazitrelevant eingestuften Hinweise bzw. Belege auf Effektmodifikation zunächst dargestellt (siehe Tabelle 4-116) und dann beschrieben. Aus der Studie GS110 liegen Ergebnisse zu Woche 72 (bzw. Woche 64 für Serologisches Ansprechen) vor, aus der Studie GS108 Ergebnisse zu Woche 96.

Tabelle 4-114: Ausmaß des Zusatznutzen von TAF gegenüber TDF auf Endpunktebene für oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten

Endpunktkategorie Endpunkt	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
<b>Mortalität</b>		
Mortalität	Es verstarb kein Patient (Woche 72). Es verstarb kein Patient (Woche 96).	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar
<b>Morbidität</b>		
Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <29 IU/mL )	OR: 1,09 [0,76; 1,57], p=0,6398 (Woche 72) OR: 0,82 [0,37; 1,85], p=0,6364 (Woche 96)	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar
Biochemisches Ansprechen (ALT- Normalisierung)	<b>AASLD</b> OR: 1,51 [1,09; 2,10], p=0,0136 (Woche 72) <i>Interaktionstest: p=0,1253 (Woche 72)</i> <u>Männlich:</u> OR: 1,30 [0,87; 1,94], p=0,2058 (Woche 72) <u>Weiblich:</u> OR: 2,28 [1,25; 4,13], p=0,0068 (Woche 72)  OR: 1,61 [1,00; 2,59], p=0,0485 (Woche 96) <i>Interaktionstest: p=0,1422 (Woche 96)</i> <u>Männlich:</u> OR: 1,22 [0,66; 2,28], p=0,5236 (Woche 96)	<u>Endpunktkategorie:</u> Schwere/Schwerwiegende Symptome (bzw. Folgekomplikationen)/Neben- wirkungen  <u>Weibliche Patienten:</u> Ausmaß: Geringer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Beleg  <u>Männliche Patienten:</u> Ausmaß: Geringer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis

Endpunktkategorie Endpunkt	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	
	<u>Weiblich:</u> OR: 2,62 [1,17; 5,86], p=0,0189 (Woche 96)  <b>Zentrallabor</b> OR: 1,74 [1,21; 2,51], p=0,0029 (Woche 72) OR: 1,29 [0,71; 2,36], p=0,4040 (Woche 96)		
Serologisches Ansprechen (HBeAg-Verlust und Serokonversion)	<b>HBeAg-Verlust</b> OR: 1,17 [0,75; 1,82], p=0,5024 (Woche 64) <b>HBeAg-Serokonversion</b> OR: 1,44 [0,86; 2,43], p=0,1641 (Woche 64)	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar	
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>			
Gesamtrate unerwünschte Ereignisse	OR: 1,09 [0,76; 1,55], p=0,6485 (Woche 72) OR: 1,31 [0,75; 2,27], p=0,3369 (Woche 96)	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	OR: 1,61 [0,68; 3,83], p=0,2821 (Woche 72) OR: 0,98 [0,44; 2,16], p=0,9515 (Woche 96)	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar	
Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4	OR: 1,22 [0,57; 2,59], p=0,6104 (Woche 72) OR: 1,15 [0,43; 3,08], p=0,7808 (Woche 96)	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar	
Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	OR: 0,84 [0,20; 3,53], p=0,8065 (Woche 72) POR: 1,80 [0,28; 11,78], p=0,5386 (Woche 96)	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar	
<b>Nierenerkrankungen</b>	Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	OR: 1,95 [0,72; 5,29], p=0,1902 (Woche 72) OR: 0,83 [0,32; 2,17], p=0,7022 (Woche 96)	<u>Endpunktkategorie:</u> Schwere/Schwerwiegende Symptome (bzw. Folgekomplikationen)/Neben- wirkungen  <u>Gesamtpopulation:</u> Ausmaß: Geringer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis
	Nierenversagen und -funktions- störungen (HLT)	Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT) traten nicht auf (Woche 72). Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT) traten nicht auf (Woche 96).	
	Nierenfunktions- störungen	<b>Veränderung eGFR<sub>CG</sub></b> MD: 2,50 [0,14; 4,86], p=0,0380 (Woche 72) MD: 3,10 [0,27; 5,93], p=0,0316 (Woche 96) <b>Interaktionstest:</b> p=0,0281 (Woche 96) <b>Ostasien:</b> MD: 6,80 [3,04; 10,56], p=0,0004 (Woche 96) <b>Europa:</b> MD: 1,40 [-4,37; 7,17], p=0,6345 (Woche 96)	

Endpunktkategorie Endpunkt		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
		Nordamerika: MD: -3,50 [-9,40; 2,40], p=0,245 (Woche 96) Andere: MD: 6,40 [-5,48; 18,28], p=0,2912 (Woche 96)  <i>Veränderung eGFR<sub>CKD-EPI Cr</sub></i> MD: 0,30 [-1,03; 1,63], p=0,6594 (Woche 72) MD: 0,30 [-1,70; 2,30], p=0,7684 (Woche 96)	
Veränderungen der Knochendichte/Frakturen	Knochenfrakturen (HLGT&SMQ)	POR: 0,74 [0,12; 4,79], p=0,7549 (Woche 72) OR: 0,48 [0,10; 2,43], p=0,3763 (Woche 96)	<u>Endpunktkategorie:</u> Schwere/Schwerwiegende Symptome (bzw. Folgekomplikationen)/Neben- wirkungen  <u>Gesamtpopulation:</u> Ausmaß: Beträchtlicher Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Beleg
	Osteoporose (PT)	POR: 0,05 [0,00; 0,55], p=0,0144 (Woche 72) OR: 1,23 [0,23; 6,43], p=0,8085 (Woche 96)	
	Osteopenie (PT)	POR: 0,22 [0,02; 2,47], p=0,2217 (Woche 72) OR: 0,73 [0,12; 4,43], p=0,7321 (Woche 96)	
	Veränderungen der Knochendichte	<i>Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Hüfte</i> MD: 1,82 [1,34; 2,30], p<0,0001 (Woche 72) SMD: 0,69 [0,51; 0,87] (Woche 72)  MD: 2,80 [2,09; 3,51], p<0,0001 (Woche 96) SMD: 1,05 [0,79; 1,31] (Woche 96)  <i>Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule</i> MD: 2,04 [1,45; 2,64], p<0,0001 (Woche 72) SMD: 0,61 [0,43; 0,79] (Woche 72) MD: 2,21 [1,30; 3,12], p<0,0001 (Woche 96) SMD: 0,61 [0,36; 0,86] (Woche 96)	
ALT=Alaninaminotransferase, DNA=Desoxyribonukleinsäure, eGFR <sub>CG</sub> =Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach Cockcroft-Gault, eGFR <sub>CKD-EPI Cr</sub> =Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach CKD-EPI; HBeAg=Hepatitis-B-e-Antigen, HBV=Hepatitis-B-Virus, HLGT=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			

## Mortalität

### *Mortalität*

In den Studien verstarb kein Patient.

Es wird **kein Zusatznutzen oder Schaden** abgeleitet.

## Morbidität

### *Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <29 IU/mL)*

Hinsichtlich des virologischen Ansprechens zeigt sich weder zu Woche 72 in Studie GS110 noch zu Woche 96 in Studie GS108 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Es wird **kein Zusatznutzen oder Schaden** abgeleitet.

### *Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung)*

In der Auswertung anhand der Kriterien der AASLD besteht in der Studie GS108 hinsichtlich des biochemischen Ansprechens zu Woche 96 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von TAF (OR [95%-KI]: 1,61 [1,00; 2,59], p=0,0485), der in der Auswertung des biochemischen Ansprechens anhand der Kriterien des Zentrallabors lediglich numerischer Natur ist (OR [95%-KI]: 1,29 [0,71; 2,36], p=0,4040).

Es zeigt sich in Studie GS110 zu Woche 72 hinsichtlich des biochemischen Ansprechens sowohl in der Auswertung anhand der Kriterien der AASLD (OR [95%-KI]: 1,51 [1,09; 2,10], p=0,0136) als auch in der Auswertung anhand der Kriterien des Zentrallabors (OR [95%-KI]: 1,74 [1,21; 2,51], p=0,0029) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen, der jeweils zugunsten von TAF ausgeprägt ist.

Es besteht sowohl zu Woche 72 als auch zu Woche 96 hinsichtlich des biochemischen Ansprechens (AASLD) ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Geschlecht. Dabei besteht in der Gruppe der weiblichen Patienten ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von TAF (Woche 72: OR [95%-KI]: 2,28 [1,25; 4,13], p=0,0068; Woche 96: OR [95%-KI]: 2,62 [1,17; 5,86], p=0,0189), der in der Gruppe der männlichen Patienten jeweils nicht besteht.

In der strengeren und hier als primär relevant betrachteten Analyse der ALT-Normalisierung anhand der Kriterien der AASLD zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von TAF in der Gesamtpopulation. Außerdem besteht in beiden Studien ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Geschlecht, wobei der signifikante Vorteil jeweils nur bei weiblichen Patienten besteht. Es wird hier somit ein **geringer Zusatznutzen** für TAF in der Gesamtpopulation abgeleitet, der bei männlichen Patienten mit der Wahrscheinlichkeit eines **Hinweises** besteht und bei weiblichen Patienten mit der Wahrscheinlichkeit eines **Belegs**.

***Serologisches Ansprechen (HBeAg-Verlust und Serokonversion)***

Hinsichtlich des serologischen Ansprechens (HBeAg-Verlust bzw. Serokonversion) zeigt sich zu Woche 64 in Studie GS110 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Es wird **kein Zusatznutzen oder Schaden** abgeleitet.

**Unerwünschte Ereignisse*****Gesamtrate unerwünschter Ereignisse***

Hinsichtlich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse zeigt sich weder zu Woche 72 in Studie GS110 noch zu Woche 96 in Studie GS108 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Es wird **kein Zusatznutzen oder Schaden** abgeleitet.

***Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse***

Hinsichtlich der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zeigt sich weder zu Woche 72 in Studie GS110 noch zu Woche 96 in Studie GS108 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Es wird **kein Zusatznutzen oder Schaden** abgeleitet.

***Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4***

Hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse Grad 3-4 zeigt sich weder zu Woche 72 in Studie GS110 noch zu Woche 96 in Studie GS108 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Es wird **kein Zusatznutzen oder Schaden** abgeleitet.

***Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse***

Hinsichtlich der Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse zeigt sich weder zu Woche 72 in Studie GS110 noch zu Woche 96 in Studie GS108 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Es wird **kein Zusatznutzen oder Schaden** abgeleitet.

***Nierenerkrankungen******Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)***

Hinsichtlich der Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) zeigt sich weder zu Woche 72 in Studie GS110 noch zu Woche 96 in Studie GS108 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

***Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT)***

Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT) traten nicht auf.

### *Nierenfunktionsstörungen*

Hinsichtlich der Veränderung der eGFR<sub>CG</sub> besteht sowohl zu Woche 72 in Studie GS110 (MD [95%-KI]: 2,50 [0,14; 4,86], p=0,0380) als auch zu Woche 96 in Studie GS108 (MD [95%-KI]: 3,10 [0,27; 5,93], p=0,0316) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF. Unter einer Behandlung mit TAF nahm die eGFR<sub>CG</sub> im Mittel deutlich weniger stark ab als unter einer Behandlung mit TDF.

Allerdings zeigt sich zu Woche 96 in Studie GS108 ein Beleg für Effektmodifikation durch Region, wonach der statistisch signifikante Vorteil von TAF lediglich in der Gruppe der Patienten aus Ostasien besteht.

Hinsichtlich der Veränderung der eGFR<sub>CKD-EPI<sub>Cr</sub></sub> besteht weder zu Woche 72 in Studie GS110 noch zu Woche 96 in Studie GS108 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

### *Gesamtableitung Nierenerkrankungen*

Da sich in beiden Studien anhand der Veränderung der eGFR<sub>CG</sub> deutliche Vorteile bei dem wichtigsten Indikator einer langfristigen Abnahme der Nierenfunktion zeigen, sich in Studie GS108 der signifikante Vorteil aufgrund eines Belegs für Effektmodifikation jedoch lediglich bei Patienten aus Ostasien zeigte, wird hier für TAF ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** in der Gesamtpopulation abgeleitet.

### *Veränderungen der Knochendichte/Frakturen*

#### *Knochenfrakturen (HLGT&SMQ)*

Hinsichtlich der Knochenfrakturen (HLGT&SMQ) zeigt sich weder zu Woche 72 in Studie GS110 noch zu Woche 96 in Studie GS108 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

#### *Osteoporose (PT)*

Zwar liegt in Studie GS110 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen vor (POR [95%-KI]: 0,05 [0,00; 0,55], p=0,0144), dieser zeigt sich jedoch nicht robust über die Effektschätzer hinweg.

#### *Osteopenie (PT)*

Hinsichtlich Osteopenie (PT) zeigt sich weder zu Woche 72 in Studie GS110 noch zu Woche 96 in Studie GS108 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

### *Veränderungen der Knochendichte*

Hinsichtlich der prozentualen Veränderung der Knochendichte in der Hüfte zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF. Dieser besteht sowohl zu Woche 72 in Studie GS110 (MD [95%-KI]: 1,82 [1,34; 2,30], p<0,0001; SMD [95%-KI]: 0,69 [0,51; 0,87]) als auch zu Woche 96 in Studie GS108 (MD [95%-KI]:

2,80 [2,09; 3,51],  $p < 0,0001$ ; SMD [95%-KI]: 1,05 [0,79; 1,31]). Anhand der jeweiligen SMD zeigt sich deutlich, dass die Unterschiede jeweils klinisch relevant sind.

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 zu Woche 72 in Studie GS110 (MD [95%-KI]: 2,04 [1,45; 2,64],  $p < 0,0001$ ; SMD [95%-KI]: 0,61 [0,43; 0,79]) als auch zu Woche 96 in Studie GS108 (MD [95%-KI]: 2,21 [1,30; 3,12],  $p < 0,0001$ ; SMD [95%-KI]: 0,61 [0,36; 0,86]). Auch hier zeigen die SMD die klinische Relevanz der Unterschiede.

#### *Gesamtableitung Veränderungen der Knochendichte/Frakturen*

Insgesamt wird hier hinsichtlich der Veränderungen der Knochendichte/Frakturen für TAF unabhängig vom HBsAg-Status ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** in der Gesamtpopulation abgeleitet.

#### **Gesamtableitung eines Zusatznutzens für oral antiviral nicht-vorbehandelte Patienten**

In der Gesamtschau zeigen sich in der Teilpopulation der oral antiviral nicht-vorbehandelten Patienten durch den Vergleich mit der zVT TDF deutliche Vorteile für TAF – sowohl im Hinblick auf Wirksamkeitsparameter als auch hinsichtlich des Verträglichkeitsprofils. Signifikante Unterschiede zuungunsten von TAF gegenüber TDF zeigen sich dabei nicht. Signifikante Vorteile sind in den Endpunktkategorien Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung), Nierenerkrankungen und Veränderungen der Knochendichte/Frakturen zu verzeichnen. Insgesamt weist TAF eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens insbesondere in Hinblick auf das verbesserte Verträglichkeitsprofil gegenüber der zVT auf.

Vor dem Hintergrund einer jahre- oder lebenslangen Therapie für TAF in der Gesamtpopulation der oral antiviral nicht-vorbehandelten Population wird insgesamt ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet.

#### **Oral antiviral vorbehandelte Patienten**

##### *Ableitung des Zusatznutzens auf Endpunktebene*

Im Folgenden werden die Ergebnisse auf Endpunktebene und die als fazitrelevant eingestuften Hinweise bzw. Belege auf Effektmodifikation zunächst dargestellt (Tabelle 4-115) und dann beschrieben.

Tabelle 4-115: Ausmaß des Zusatznutzen von TAF gegenüber TDF auf Endpunktebene für **oral antiviral vorbehandelte** Patienten

Endpunktkategorie Endpunkt	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
<b>Mortalität</b>		
Mortalität	Es verstarb kein Patient (Woche 72). Es verstarb kein Patient (Woche 96).	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar
<b>Morbidität</b>		
Virologisches Ansprechen (HBV DNA <29 IU/mL)	OR: 0,74 [0,40; 1,37], p=0,3390 (Woche 72) OR: 1,38 [0,36; 5,34], p=0,6363 (Woche 96)	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar
Biochemisches Ansprechen (ALT- Normalisierung)	<b>AASLD</b> OR: 1,52 [0,83; 2,77], p=0,1720 (Woche 72) OR: 1,31 [0,54; 3,18], p=0,5465 (Woche 96)  <b>Zentrallabor</b> OR: 0,94 [0,50; 1,76], p=0,8538 (Woche 72) OR: 3,88 [1,39; 10,83], p=0,0095 (Woche 96)	<u>Endpunktkategorie:</u> Schwere/Schwerwiegende Symptome (bzw. Folgekomplikationen)/Neben- wirkungen  <u>Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion:</u> Ausmaß: Geringer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Serologisches Ansprechen (HBeAg-Verlust und Serokonversion)	<b>Studie GS110: Patienten mit HBeAg- positiver chronischer HBV-Infektion</b> <i>HBeAg-Verlust</i> OR: 0,90 [0,32; 2,55], p=0,8458 (Woche 64) <i>HBeAg-Serokonversion</i> OR: 0,87 [0,36; 2,08], p=0,7482 (Woche 64)	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>		
Gesamtrate unerwünschte Ereignisse	OR: 1,21 [0,62; 2,36], p=0,5823 (Woche 72) OR: 0,90 [0,31; 2,68], p=0,8551 (Woche 96)	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	OR: 0,79 [0,25; 2,52], p=0,6956 (Woche 72) OR: 0,29 [0,07; 1,10], p=0,0695 (Woche 96)	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar
Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4	OR: 1,73 [0,46; 6,51], p=0,4160 (Woche 72) OR: 1,00 [0,17; 5,79], p=1,0000 (Woche 96)	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar
Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	POR: 4,57 [0,41; 50,80], p=0,2167 (Woche 72) POR: 4,48 [0,07; 286,49], p=0,4795 (Woche 96)	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar

Endpunktkategorie Endpunkt	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	
Nierenerkrankungen	Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	OR: 1,55 [0,41; 5,91], p=0,5234 (Woche 72) OR: 0,56 [0,15; 1,99], p=0,3674 (Woche 96)	Kein Zusatznutzen/Schaden ableitbar
	Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT)	Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT) traten nicht auf (Woche 72). OR: 0,49 [0,03; 8,14], p=0,6200 (Woche 96)	
	Nierenfunktionsstörungen	<p><i>Veränderung eGFR<sub>CG</sub></i> MD: 5,30 [1,35; 9,25], p=0,0085 (Woche 72) <i>Interaktionstest: p=0,0383 (Woche 72)</i> Ostasien: MD: 8,20 [2,73; 13,67], p=0,0033 (Woche 72) Europa: MD: 4,30 [-3,66; 12,26], p=0,2899 (Woche 72) Nordamerika: MD: 4,00 [-4,62; 12,62], p=0,363 (Woche 72) Andere: MD: -7,40 [-16,42; 1,62], p=0,1078 (Woche 72) MD: 4,40 [-2,44; 11,24], p=0,2071 (Woche 96)</p> <p><i>Veränderung eGFR<sub>CKD-EPI Cr</sub></i> MD: 3,90 [1,32; 6,48], p=0,0030 (Woche 72) <i>Interaktionstest: p=0,0007 (Woche 72)</i> Ostasien: MD: 6,30 [2,80; 9,80], p=0,0004 (Woche 72) Europa: MD: 4,70 [-0,90; 10,30], p=0,1002 (Woche 72) Nordamerika: MD: -0,10 [-4,55; 4,35], p=0,9649 (Woche 72) Andere: MD: -4,80 [-9,13; -0,47], p=0,0297 (Woche 72) MD: 0,20 [-4,16; 4,56], p=0,9284 (Woche 96)</p>	

	<b>Endpunktkategorie Endpunkt</b>	<b>Effektschätzer [95%-KI], p-Wert ggf.: für den Zusatznutzen relevante Subgruppenergebnisse</b>	<b>Population, für die ein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen abgeleitet wird/ Ausmaß des Zusatznutzens oder des geringeren Nutzens/ Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens oder des geringeren Nutzens</b>
		<p><i>Interaktionstest:</i> p=0,1852 (Woche 96)</p> <p>Ostasien: MD: -2,10 [-10,75; 6,55], p=0,634 (Woche 96)</p> <p>Europa: MD: 5,90 [0,38; 11,42], p=0,0362 (Woche 96)</p> <p>Nordamerika: MD: -0,80 [-7,84; 6,24], p=0,8238 (Woche 96)</p> <p>Andere: MD: -1,90 [n.b.; n.b.] (Woche 96)</p>	
Veränderungen der Knochendichte/Frakturen	Knochenfrakturen (HLGT&SMQ)	<p>POR: 0,47 [0,03; 9,02], p=0,6201 (Woche 72).</p> <p>OR: 1,00 [0,09; 11,49], p=1,0000 (Woche 96)</p>	<p><u>Endpunktkategorie:</u> Schwere/Schwerwiegende Symptome (bzw. Folgekomplikationen)/Nebenwirkungen</p> <p><u>Gesamtpopulation:</u> Ausmaß: Geringer Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit: Hinweis</p>
	Osteoporose (PT)	<p>POR: 4,50 [0,07; 286,10], p=0,4779 (Woche 72)</p> <p>POR: 4,48 [0,07; 286,49], p=0,4795 (Woche 96)</p>	
	Osteopenie (PT)	<p>POR: 0,05 [0,00; 3,21], p=0,1588 (Woche 72)</p> <p>OR: 1,00 [0,09; 11,49], p=1,0000 (Woche 96)</p>	
	Veränderungen der Knochendichte	<p><i>Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Hüfte</i></p> <p>MD: 2,13 [1,25; 3,01], p&lt;0,0001 (Woche 72)</p> <p>SMD: 0,87 [0,53; 1,20] (Woche 72)</p> <p><i>Interaktionstest:</i> p=0,1699 (Woche 72)</p> <p>Ostasien: MD: 2,78 [1,43; 4,12], p&lt;0,0001 (Woche 72)</p> <p>SMD: 1,07 [0,59; 1,56]</p> <p>Europa: MD: 2,07 [0,46; 3,69], p=0,0117 (Woche 72)</p> <p>SMD: 0,80 [0,15; 1,45]</p> <p>Nordamerika: MD: 0,62 [-0,81; 2,04], p=0,3971 (Woche 72)</p>	

Endpunktkategorie Endpunkt	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>Andere:</p> <p>MD: 1,26 [-0,82; 3,34], p=0,2357 (Woche 72)</p> <p>MD: 2,03 [0,91; 3,15], p=0,0004 (Woche 96) SMD: 0,84 [0,34; 1,35] (Woche 96)</p> <p><i>Prozentuale Veränderung Knochendichte in der Wirbelsäule</i></p> <p>MD: 1,74 [0,58; 2,91], p=0,0033 (Woche 72) SMD: 0,50 [0,18; 0,82] (Woche 72)</p> <p>MD: 2,14 [0,36; 3,92], 0,0182 (Woche 96) SMD: 0,63 [0,14; 1,12] (Woche 96)</p>	
<p>ALT=Alaninaminotransferase, DNA=Desoxyribonukleinsäure, eGFR<sub>CG</sub>=Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach Cockcroft-Gault, eGFR<sub>CKD-EPI<sub>Cr</sub></sub>=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</p>		

## Mortalität

### *Mortalität*

In den Studien verstarb kein Patient.

Es wird **kein Zusatznutzen oder Schaden** abgeleitet.

## Morbidität

### *Virologisches Ansprechen (HBV-DNA <29 IU/mL)*

Hinsichtlich des virologischen Ansprechens zeigt sich weder zu Woche 72 in Studie GS110 noch zu Woche 96 in Studie GS108 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Es wird **kein Zusatznutzen oder Schaden** abgeleitet.

### *Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung)*

In der Auswertung des biochemischen Ansprechens durch die AASLD in Studie GS108 liegt ein numerischer Vorteil von TAF vor (OR [95%-KI]: 1,31 [0,54; 3,18], p=0,5465), der in der

Auswertung durch das Zentrallabor statistische Signifikanz zeigt (OR [95%-KI]: 3,88 [1,39; 10,83], p=0,0095).

In Studie GS110 zu Woche 72 besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Da somit in der Auswertung durch die AASLD deutliche numerische Vorteile, ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von TAF jedoch lediglich in Studie GS108 unter Verwendung der Zentrallabor-Kriterien besteht, wird hier hinsichtlich des biochemischen Ansprechens ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** von TAF in der Population der HBeAg-negativen Patienten mit chronischer HBV-Infektion abgeleitet.

#### ***Serologisches Ansprechen (HBeAg-Verlust und Serokonversion)***

Hinsichtlich des serologischen Ansprechens zeigt sich zu Woche 64 in Studie GS110 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Es wird **kein Zusatznutzen oder Schaden** abgeleitet.

#### **Unerwünschte Ereignisse**

##### ***Gesamtrate unerwünschter Ereignisse***

Hinsichtlich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse zeigt sich weder zu Woche 72 in Studie GS110 noch zu Woche 96 in Studie GS108 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Es wird **kein Zusatznutzen oder Schaden** abgeleitet.

##### ***Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse***

Hinsichtlich der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zeigt sich weder zu Woche 72 in Studie GS110 noch zu Woche 96 in Studie GS108 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Es wird **kein Zusatznutzen oder Schaden** abgeleitet.

##### ***Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4***

Hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse Grad 3-4 zeigt sich weder zu Woche 72 in Studie GS110 noch zu Woche 96 in Studie GS108 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Es wird **kein Zusatznutzen oder Schaden** abgeleitet.

##### ***Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse***

Hinsichtlich der Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse zeigt sich weder zu Woche 72 in Studie GS110 noch zu Woche 96 in Studie GS108 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Es wird **kein Zusatznutzen oder Schaden** abgeleitet.

### ***Nierenerkrankungen***

#### *Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)*

Hinsichtlich der Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) zeigt sich weder zu Woche 72 in Studie GS110 noch zu Woche 96 in Studie GS108 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

#### *Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT)*

Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT) traten zu Woche 72 in Studie GS110 nicht auf. Zu Woche 96 in Studie GS108 besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

#### *Nierenfunktionsstörungen*

Hinsichtlich der Veränderung der eGFR<sub>CG</sub> besteht zu Woche 72 in Studie GS110 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF (MD [95%-KI]: 5,30 [1,35; 9,25], p=0,0085). Unter einer Behandlung mit TAF nahm die eGFR<sub>CG</sub> im Mittel deutlich weniger stark ab, als unter einer Behandlung mit TDF. Allerdings besteht ein Beleg für Effektmodifikation durch Region, wonach ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von TAF lediglich für Patienten in Ostasien besteht. In Studie GS108 besteht zu Woche 96 jedoch lediglich ein numerischer Vorteil von TAF.

Auch hinsichtlich der Veränderung der eGFR<sub>CKD-EPI<sub>Cr</sub></sub> besteht zu Woche 72 in Studie GS110 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF (MD [95%-KI]: 3,90 [1,32; 6,48], p=0,0030). Allerdings besteht ein Beleg für Effektmodifikation durch Region, wonach sich der statistisch signifikante Vorteil von TAF lediglich in der Gruppe der Patienten aus Ostasien zeigt, für welche die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext fraglich scheint. In der Gruppe der Patienten aus anderen Ländern zeigt sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen, der jedoch zuungunsten von TAF ausgeprägt ist. Allerdings basiert dieser auf einer sehr geringen Patientenzahl (10 vs. 4 Patienten). Außerdem besteht die Gruppe der anderen Regionen hauptsächlich aus Patienten aus Indien, für welche die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ebenso fraglich scheint.

In Studie GS108 besteht zu Woche 96 auch hier kein statistisch signifikanter Unterschied. Es zeigt sich in Studie GS108 jedoch ein Hinweis auf Effektmodifikation durch Region, wonach ein statistisch signifikanter Vorteil von TAF (MD [95%-KI]: 5,90 [0,38; 11,42], p=0,0362) in der Gruppe der Patienten aus Europa vorliegt.

#### *Gesamtableitung Nierenerkrankungen*

Für den Großteil der signifikanten Vorteile von TAF in der Gesamtpopulation zeigen sich bezüglich der Nierenerkrankungen Effektmodifikationen, welche darauf hinweisen, dass der Vorteil von TAF lediglich bei Patienten aus Ostasien besteht. Da die Übertragbarkeit der

Ergebnisse von Patienten aus Ostasien auf den deutschen Versorgungskontext fraglich scheint, wird hier **kein Zusatznutzen/Schaden** abgeleitet.

### ***Veränderungen der Knochendichte/Frakturen***

#### *Knochenfrakturen (HLGT&SMQ)*

Hinsichtlich der Knochenfrakturen (HLGT&SMQ) zeigt sich weder zu Woche 72 in Studie GS110 noch zu Woche 96 in Studie GS108 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

#### *Osteoporose (PT)*

Hinsichtlich der Osteoporose (PT) zeigt sich weder zu Woche 72 in Studie GS110 noch zu Woche 96 in Studie GS108 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

#### *Osteopenie (PT)*

Hinsichtlich der Osteopenie (PT) zeigt sich weder zu Woche 72 in Studie GS110 noch zu Woche 96 in Studie GS108 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

### *Veränderungen der Knochendichte*

Hinsichtlich der prozentualen Veränderung der Knochendichte in der Hüfte zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von TAF. Dieser besteht sowohl zu Woche 72 in Studie GS110 (MD [95%-KI]: 2,13 [1,25; 3,01],  $p < 0,0001$ ; SMD [95%-KI]: 0,87 [0,53; 1,20]) als auch zu Woche 96 in Studie GS108 (MD [95%-KI]: 2,03 [0,91; 3,15],  $p = 0,0004$ ; SMD [95%-KI]: 0,84 [0,34; 1,35]). Anhand der jeweiligen SMD zeigt sich deutlich, dass die Unterschiede jeweils klinisch relevant sind.

In Studie GS110 zeigte sich jedoch ein Hinweis auf Effektmodifikation, wonach der klinisch relevante Vorteil hinsichtlich der prozentualen Veränderung der Knochendichte in der Hüfte lediglich bei Patienten aus Ostasien besteht. Auch hier erscheint die Übertragbarkeit des Ergebnisses bei Patienten aus Ostasien auf den deutschen Versorgungskontext fraglich. Aufgrund des signifikanten Vorteils von TAF in der Gesamtpopulation kann der Zusatznutzen jedoch auch auf Patienten aus Europa übertragen werden, allerdings mit verringerter Wahrscheinlichkeit.

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 zu Woche 72 in Studie GS110 (MD [95%-KI]: 1,74 [0,58; 2,91],  $p = 0,0033$ ; SMD [95%-KI]: 0,50 [0,18; 0,82]) als auch zu Woche 96 in Studie GS108 (MD [95%-KI]: 2,14 [0,36; 3,92],  $p = 0,0182$ ; SMD [95%-KI]: 0,63 [0,14; 1,12]). Da jedoch die Untergrenzen der 95%-KI der SMD die 0,20 nicht überschreiten, sind die Unterschiede nicht klinisch relevant.

### *Gesamtableitung Veränderungen der Knochendichte/Frakturen*

Insgesamt wird hinsichtlich der Veränderungen der Knochendichte/Frakturen für TAF unabhängig vom HBeAg-Status lediglich ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** in der Gesamtpopulation abgeleitet, da der aus dem signifikanten Vorteil resultierende Zusatznutzen für TAF-Patienten aus Europa in Studie GS108 mit verringerter Wahrscheinlichkeit vorliegt.

### **Gesamtableitung eines Zusatznutzens für oral antiviral vorbehandelte Patienten**

In der Gesamtschau zeigen sich in der Teilpopulation der oral antiviral vorbehandelten Patienten durch den Vergleich mit der zVT deutliche Vorteile für TAF – sowohl im Hinblick auf Wirksamkeitsparameter als auch hinsichtlich des Verträglichkeitsprofils. Nachteile gegenüber der zVT können dabei nicht gezeigt werden. Signifikante Vorteile sind in den Endpunktkategorien Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung) als auch Veränderungen der Knochendichte/Frakturen zu verzeichnen. Insgesamt weist TAF eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens insbesondere in Hinblick auf das verbesserte Verträglichkeitsprofil gegenüber der zVT auf.

Insgesamt wird vor dem Hintergrund einer lebenslangen Therapie für TAF in der Gesamtpopulation der oral antiviral vorbehandelten Population ein Hinweis auf **einen geringen Zusatznutzen** abgeleitet.

### **Gesamtfazit für oral antiviral nicht-vorbehandelte und oral antiviral vorbehandelte Patienten**

In beiden Teilpopulationen, also unabhängig vom oral antiviralen Vorbehandlungsstatus, konnten deutliche Vorteile der Therapie mit TAF gegenüber TDF gezeigt werden, die sowohl die Wirksamkeitsparameter als auch das Verträglichkeitsprofil betreffen, und dies ohne Nachteile für TAF im Vergleich zu TDF. Vor allem in den Bereichen, die insbesondere auch hinsichtlich der jahre- oder lebenslangen Therapie von Patienten mit chronischer Hepatitis B von besonderer Bedeutung sind, weist TAF deutliche Vorteile auf. Signifikante Vorteile sind dabei bezüglich des biochemischen Ansprechens zu nennen. ALT gilt als Marker für entzündliche Prozesse [20] und korreliert bekanntermaßen mit dem Auftreten einer Zirrhose [5] und eines HCC [27]. Die ALT-Normalisierung ist dementsprechend ein patientenrelevantes Therapieziel bei der Behandlung der chronischen Hepatitis B. Auch die EMA empfiehlt die Erhebung der ALT in klinischen Studien [16].

Hinsichtlich der chronischen HBV-Infektion ist von einer jahre- oder lebenslangen Therapie auszugehen, was wiederum die große Bedeutung des Verträglichkeitsprofils der Therapie maßgeblich in den Vordergrund stellt. Auch in diesem Bereich konnte TAF in beiden Teilpopulationen deutliche Vorteile gegenüber TDF zeigen. So wurden Vorteile im Bereich der Nierenerkrankungen festgestellt. Renale Ereignisse sind bei chronisch HBV-infizierten Patienten von besonderer Bedeutung, da aufgrund der erhöhten Lebenserwartung durch Therapie auch deutlich mehr Komorbiditäten wie Nierenerkrankungen auftreten [62, 63]. Auch Glomerulonephritis und weitere Erkrankungen der Niere werden vermehrt bei chronischer Hepatitis B berichtet [64-67]. Zudem nimmt die Nierenfunktion, wie beschrieben,

physiologisch mit zunehmendem Alter ab, so dass ein günstiges renales Nebenwirkungsprofil gerade auch in einer älter werdenden HBV-Population generell elementar ist. Dabei ist eine orale antivirale Therapie, darunter gerade auch die Therapie mit TDF, potentiell nephrotoxisch und mit renalen Nebenwirkungen assoziiert. So konnte ein Zusammenhang mit dem Auftreten renaler Ereignisse und Behandlung mit TDF beobachtet werden [30, 31], d. h. die Nierenerkrankungen sind ein Verträglichkeitsparameter, welcher durch eine Therapieumstellung auf TAF eine maßgebliche Verbesserung der Therapie für Patienten mit chronischer Hepatitis B aufzeigt.

Ein weiterer Endpunkt, der Vorteile von TAF gegenüber TDF aufweist, sind die Veränderungen der Knochendichte/Frakturen. Auch hier zeigt TAF gegenüber TDF in beiden Teilpopulationen ein verbessertes Verträglichkeitsprofil, bei gleichzeitiger Nichtunterlegenheit in der Wirksamkeit. Ein Vorteil konnte sowohl bezüglich Knochendichte in der Hüfte (in beiden Teilpopulationen) als auch in der Wirbelsäule (Teilpopulation der oral antiviral nicht-vorbehandelten Patienten) gezeigt werden. Die Bedeutung der Knochendichte und deren langfristige Auswirkungen insbesondere unter jahre- oder lebenslanger Therapie spielt für chronische-HBV-Patienten eine entscheidende Rolle und wird in Abschnitt 4.5.4 ausführlich beschrieben.

Insgesamt weist TAF eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber der zVT auf. Vor dem Hintergrund einer jahre- oder lebenslangen Therapie bei unter Umständen renal und ossär per se kompromittierten chronisch HBV-infizierten Patienten stellt das verbesserte Verträglichkeitsprofil einen großen Fortschritt in der Therapie der chronischen Hepatitis B dar.

#### **4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht**

*Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-116: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Oral antiviral nicht-vorbehandelte erwachsene Patienten mit chronischer HBV-Infektion	Beträchtlich
Oral antiviral vorbehandelte erwachsene Patienten mit chronischer HBV-Infektion	Gering
HBV=Hepatitis-B-Virus	

#### 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

##### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

*Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.*

Nicht zutreffend.

##### 4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

*Sofern mit dem Dossier nichtrandomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.*

Nicht zutreffend.

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

*Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.*

Nicht zutreffend.

##### 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im

betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>14</sup>, Molenberghs 2010<sup>15</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>16</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>17</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

*Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die*

---

<sup>14</sup> Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

<sup>15</sup> Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

<sup>16</sup> Burzykowski T, Buyse M: *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

<sup>17</sup> Weir CJ, Walley RJ: *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

## Nierenerkrankungen

### *Rationale für die Verwendung von Surrogatendpunkten*

Unabhängig von ihrer Ursache werden bei einer chronischen Nierenerkrankung (CKD) generell aufeinander folgende Stadien (siehe Abbildung 3) unterschieden.

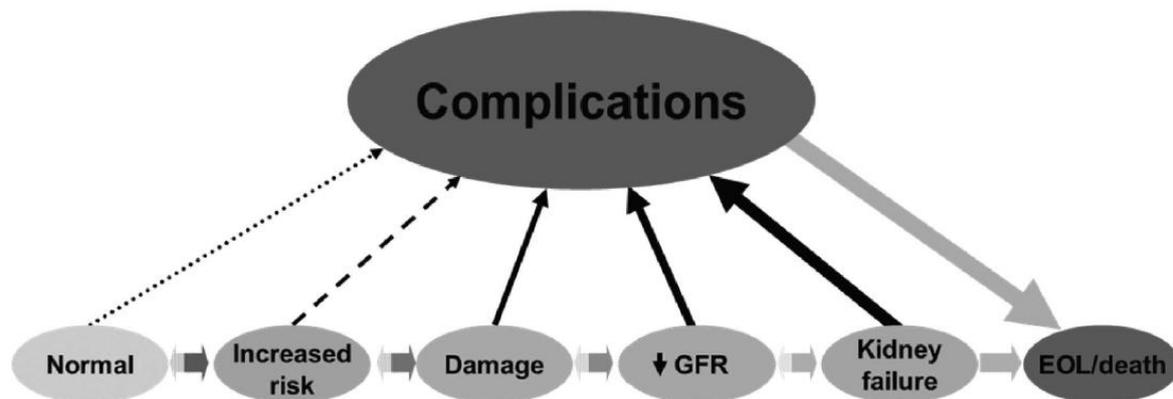


Abbildung 3: Konzeptionelles Modell der CKD

Quelle: modifiziert nach KDIGO, 2012 [34].

CKD=Chronische Nierenerkrankung, EOL=End of Life, GFR=Glomeruläre Filtrationsrate, KDIGO=Kidney Disease Improving Global Outcomes

Diagnostisch relevant für die Früherkennung entsprechend des konzeptionellen Modells der Kidney Disease Improving Global Outcomes Group (KDIGO) sind dabei insbesondere strukturelle Nierenschädigungen (Albumin-Kategorie) und Einschränkungen der Nierenfunktion (GFR-Kategorie); diese stellen zusammen mit der zugrundeliegenden Ursache die relevanten Parameter für Diagnose, Klassifikation und Progressionsrisiko einer CKD dar (siehe Abbildung 4).

Grundsätzlich definiert ist eine CKD als Veränderung von Nierenstruktur oder –funktion über einen Zeitraum von mehr als drei Monaten und mit „Implikationen für die Gesundheit“; die Verschlechterung der Nierenfunktion folgt dabei in der Regel einem vorliegenden Nierenschaden. Die Früherkennung struktureller Veränderungen bzw. das regelmäßige Monitoring der Nierenfunktion erfolgt dabei in der Regel über renale Surrogatmarker und nicht über Biopsien. Der primäre Marker für eine strukturelle Veränderung der Niere ist die Proteinurie, sekundäre Marker für eine Nierenschädigung sind neben anderen die Veränderung des Urinsediments sowie Elektrolyt- und andere Veränderungen aufgrund tubulärer Störungen [34].

Der Terminus CKD beschreibt somit eine heterogene Gruppe von chronischen und progressiven Erkrankungen mit unterschiedlicher klinischer Präsentation; als die schwerwiegendste Folge einer CKD gilt traditionell das Nierenversagen [34].

Nierenfunktionsstörungen werden dabei als renaler Surrogatparameter eGFR operationalisiert. Die eGFR ist eine Komponente der exkretorischen Funktion der Niere, wird aber allgemein als der beste Gesamtindex für die Nierenfunktion akzeptiert, da sie nach einem weitreichenden Strukturschaden üblicherweise beeinträchtigt ist und sich die meisten anderen Nierenfunktionen bei einer CKD parallel zur GFR vermindern [34]; eine GFR von  $<60 \text{ mL/min/1,73m}^2$  ist definitionsgemäß eines der Kriterien für das Vorliegen einer CKD. Die GFR ist ein valider Surrogatparameter für unterschiedliche klinische Endpunkte wie ESRD, kardiovaskuläre Erkrankungen sowie für die Gesamtmortalität [35]. Hinsichtlich der Progression einer CKD kann eine sichere Veränderung der eGFR angenommen werden, wenn die eGFR um mehr als 25% im Vergleich zu Baseline abfällt; ein dauerhafter Abfall der eGFR um mehr als  $5 \text{ mL/min/1,73m}^2$  pro Jahr wird als schnell progredient bewertet [34]. Von einem Anstieg der Mortalität kann ausgegangen werden, wenn die eGFR unter  $75 \text{ mL/min/1,73m}^2$  fällt [34].

Die u. a. mittels eGFR diagnostizierte CKD ist nicht nur ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung einer ESRD und eines Nierenversagens, sondern auch für kardiovaskuläre Erkrankungen sowie für die Gesamtmortalität (Tabelle 4-118). Da die Nierenfunktion per se kontinuierlich und mit steigendem Alter abnimmt<sup>18</sup>, beschleunigt jede zusätzliche Beeinträchtigung den Abfall der Nierenfunktion in den kritischen Bereich  $<75 \text{ mL/min/1,73m}^2$ . Jede Abnahme der Nierenfunktion muss entsprechend als patientenrelevant erachtet werden und zwar unabhängig von der absoluten Höhe der eGFR oder der Höhe des Abfalls [34].

---

<sup>18</sup> Die glomeruläre Filtrationsrate ist bei der Geburt niedrig und steigt bereits im zweiten Lebensjahr auf den Erwachsenen-Level an. Etwa ab dem 20. Lebensjahr beträgt die jährliche Abnahme etwa  $1 \text{ mL/min/1,73m}^2$  pro Jahr [34].

Prognosis of CKD by GFR and Albuminuria Categories: KDIGO 2012				Persistent albuminuria categories Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/ 1.73m <sup>2</sup> ) Description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60-89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44			
	G4	Severely decreased	15-29			
	G5	Kidney failure	<15			

Abbildung 4: Prognose der CKD nach GFR und Albumin-Kategorie

(grün=geringes Risiko, gelb=moderat erhöhtes Risiko, orange=hohes Risiko, rot=sehr hohes Risiko)

Quelle: [34]

CKD=Chronische Nierenerkrankung, GFR=Glomeruläre Filtrationsrate, KDIGO=Kidney Disease Improving Global Outcomes

Die Erhöhung des Risikos für kardiovaskuläre Mortalität und Gesamtmortalität beginnt dabei bereits im frühen Stadium einer Nierenerkrankung, und steigt mit zunehmender Einschränkung der Nierenfunktion: Die rechtzeitige Erkennung einer Nierenerkrankung ist daher von entscheidender prognostischer Bedeutung. Da zwar bereits frühe renale Veränderungen mit einem erhöhten Risiko einhergehen, die CKD jedoch bis in die späten Stadien hinein häufig klinisch asymptomatisch und somit mittels klinischer Endpunkte nicht erfassbar ist, sind die Surrogatparameter eGFR und Proteinurie die wichtigsten Parameter in der (frühen) Diagnostik und Prognose der CKD.

Die frühe Diagnostik von Nierenerkrankungen spielt in der Indikation HBV eine entscheidende Rolle. Da die verfügbaren Therapien zu einer erhöhten Lebenserwartung führen, treten vermehrt Komorbiditäten wie Nierenerkrankungen auf [62, 63]. 2-5% der Patienten, die eine Hämodialyse erhalten, sind gleichzeitig HBV-Patienten [64]. Zudem sind diverse Nierenerkrankungen wie beispielsweise die Glomerulonephritis als häufige Komplikation der chronischen Hepatitis B beschrieben [65]. Auch Membranproliferative Glomerulonephritis sowie Polyarteritis nodosa treten im Zusammenhang mit einer Hepatitis-B-Erkrankung auf [66, 67]. Die hohe Prävalenz diverser Nierenerkrankungen ist bereits vor Therapie vorhanden [68]. Jedoch treten unter Behandlung der HBV-Infektion mit den von den Leitlinien empfohlenen Nukleos(t)id-Analoga zusätzliche Risiken für die Entwicklung von Nierenerkrankungen auf [6, 7]. So kann es z. B. bei einer Behandlung mit TDF vermehrt zur Proteinurie kommen, welche wiederum die renalen Veränderungen

widerspiegelt. Verschlechterungen der Nierenfunktion und proximale Tubulopathien (einschließlich Fanconi-Syndrom) sowie nephrogener Diabetes insipidus sind möglich [69]. TDF wird aufgrund der hohen Resistenzbarriere und der viralen Wirksamkeit sowie des positiven Effekts auf die Leberfibrose von den gängigen Leitlinien und in der aktuellen Literatur empfohlen [4, 6, 7, 70, 71]. Da die Behandlung mit Nukleos(t)id-Analoga zwar die Viruslast minimiert, das Hepatitis-B-Virus jedoch nicht vollständig eliminiert, sind HBV-Patienten auf eine langfristige bis lebenslange Behandlung angewiesen. Hierdurch stehen chronische Hepatitis-B-Patienten unter dem dauerhaften Risiko, an den Folgen von Nebenwirkungen zu erkranken. Eine frühe Diagnostik der Nierenparameter ist deshalb für den Patienten überaus wichtig. Nicht umsonst wird gerade bei CKD-erkrankten Patienten die ein Progress-Risiko tragen, eine Impfung gegen HBV uneingeschränkt empfohlen [34].

Zusammengefasst können klinische Endpunkte im Bereich der Niere zwar grundsätzlich erfasst werden, allerdings bilden diese nicht die klinisch asymptomatischen, aber prognostisch relevanten frühen Stadien der CKD ab. Entsprechend ist die frühe Erfassung von Nierenerkrankungen ausschließlich durch die zusätzliche Berücksichtigung renaler Surrogate möglich – dies ist gerade bei Hepatitis-B-Infizierten, die per se eine höhere Inzidenz von Nierenerkrankungen aufweisen, von besonderer Bedeutung [65, 68].

Vor diesem Hintergrund wurden im Dossier zusätzlich zu den klinischen Endpunkten Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) und Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT) auch Ergebnisse zu Nierenfunktionsstörungen, operationalisiert als Surrogatendpunkte, dargestellt:

### *Nierenfunktionsstörungen*

#### Surrogatendpunkte für Nierenfunktion

- GFR, dargestellt als eGFR, unter Verwendung der Berechnungsformeln
  - $eGFR_{CG}$  (Kreatinin-Clearance) [72]
- sowie ergänzend als Sensitivitätsanalyse zur Robustheit der Daten
  - $eGFR_{CKD-EPI Cr}$  [33]

Die GFR beschreibt das pro Zeiteinheit von den Glomeruli filtrierte Volumen und damit die exkretorische, respektive Filtrationsfähigkeit der Niere; da sich die meisten anderen Nierenfunktionen bei einer CKD parallel zur GFR vermindern, ist die GFR anerkannter Marker und das wichtigste Kriterium (KDIGO: „the best overall index“) für die Beurteilung der Nierenfunktion und damit auch einer renalen Dysfunktion [34].

Bei der Ermittlung und Bewertung der GFR sollte eine auf Serum-Kreatinin basierende Formel verwendet werden (Sammelurin wird aufgrund der Impraktikabilität und Ungenauigkeit nicht empfohlen): Als harnpflichtiges Endprodukt des muskulären Stoffwechsels wird Kreatinin konstant gebildet und primär glomerulär, teils auch tubulär, sezerniert; die Menge des im Serum befindlichen Kreatinins hängt somit direkt von der glomerulären Filtrationsfähigkeit der Niere ab. Für die Ermittlung der eGFR wird daher die

Berechnung mittels verschiedener Formeln empfohlen, die nicht nur das Serum-Kreatinin, sondern auch die primär relevanten Einflussfaktoren wie Alter, Geschlecht und Gewicht ( $eGFR_{CG}$ ), respektive Rasse ( $eGFR_{CKD-EPI_{Cr}}$ ) adäquat berücksichtigen.

Im Hinblick auf den Grad der Funktionseinschränkung der Niere wird die GFR in folgende Kategorien respektive Stadien unterteilt.

Tabelle 4-117: GFR-Kategorien nach KDIGO 2012

Kategorien	GFR (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Beschreibung
G1	≥90	Normal oder hoch
G2	60-89	Leichte Funktionseinschränkung <sup>a</sup>
G3a	45-59	Leichte bis mittelschwere Funktionseinschränkung
G3b	30-44	Mittelschwere bis schwere Funktionseinschränkung
G4	15-29	Schwere Funktionseinschränkung
G5	<15	Nierenversagen
Quelle: [34]		
<sup>a</sup> In Relation zu der Nierenfunktion eines jungen Erwachsenen		
Ohne Nachweise eines Nierenschadens liegt bei den Stadien G1 und G2 keine CKD vor.		
CKD=Chronische Nierenerkrankung, GFR=Glomeruläre Filtrationsrate		

Dabei ist die Nierenfunktion deutlich altersabhängig: Sie erreicht im 2. Lebensjahr ihren Maximalwert von rund 125 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> und nimmt ab dem 2. Lebensjahrzehnt kontinuierlich um etwa 1 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> pro Jahr ab (siehe Abbildung 5).

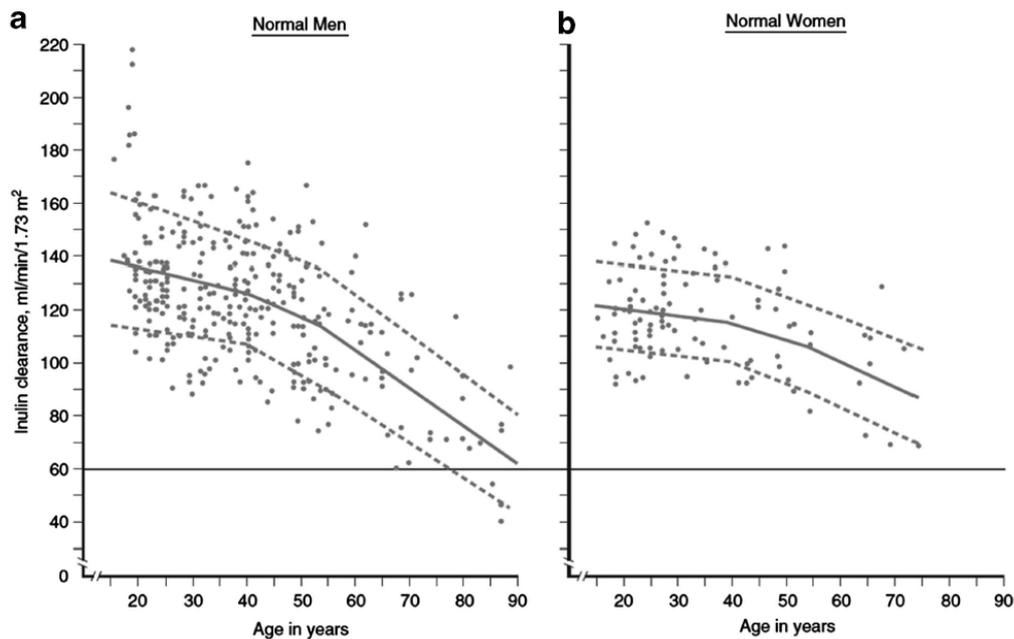


Abbildung 5: Normale GFR-Werte nach Alter und Geschlecht (GFR gemessen als Inulin-Clearance)

Quelle: [34]

GFR=Glomeruläre Filtrationsrate

In Abhängigkeit vom Alter kann also bereits bei einer GFR von weniger als  $90 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  eine leichte Funktionseinschränkung der Niere vorliegen; eine GFR von  $<60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  stellt definitionsgemäß eines der Kriterien für das Vorliegen einer CKD dar und gilt gemeinhin als kritischer Bereich. Hinsichtlich der Progression einer CKD kann eine sichere Veränderung der eGFR angenommen werden, wenn die GFR um mehr als 25% im Vergleich zu Baseline abfällt; ein dauerhafter Abfall der GFR um mehr als  $5 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  pro Jahr wird als schnell progredient bewertet [34].

Von einem Anstieg der Mortalität kann ausgegangen werden, wenn die eGFR unter  $75 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  fällt, respektive der UACR auf mehr als  $10 \text{ mg/g}$  ansteigt (Abbildung 6):

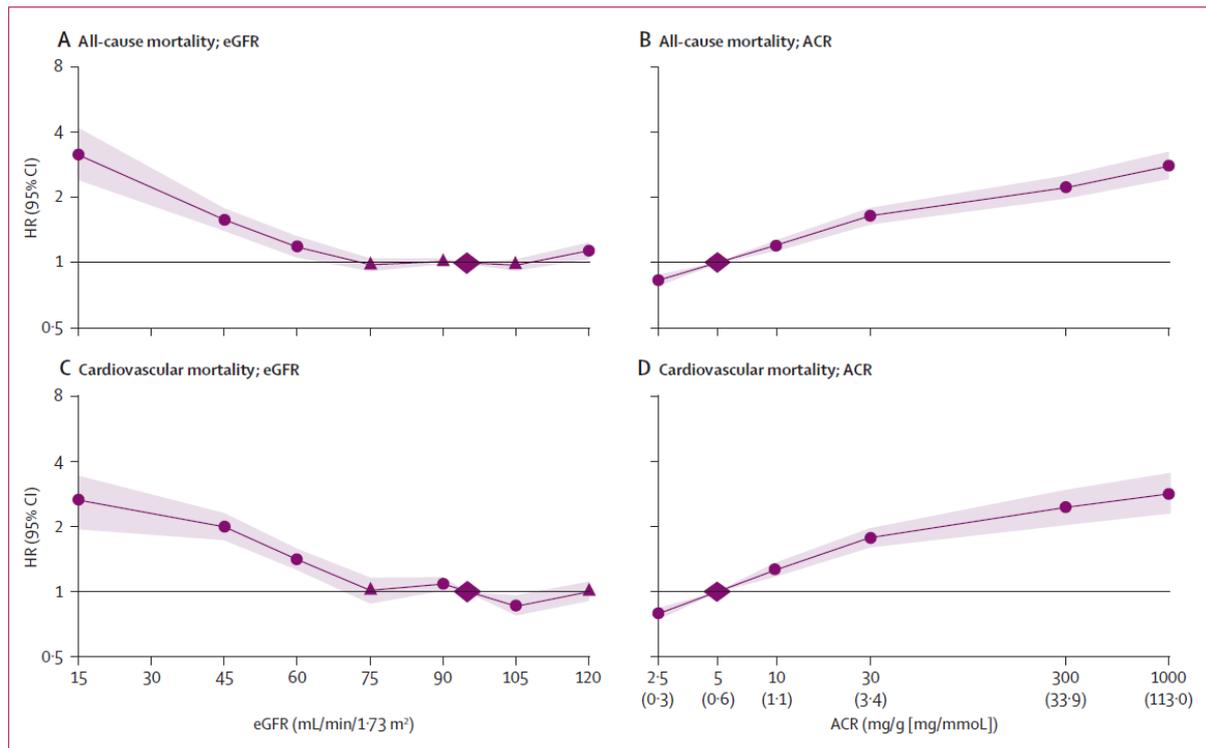


Abbildung 6: Hazard Ratios und 95%-KI für Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität nach eGFR und UACR

Quelle: [35]

ACR=Albumin/Kreatinin Ratio, eGFR=Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, HR=Hazard Ratio, CI=Konfidenzintervall, UACR=Albumin/Kreatinin-Ratio im Urin

### Validierung der renalen Surrogatendpunkte

Zusammenfassend ist das zugrunde liegende biologische Modell für die eGFR plausibel: Die GFR beschreibt das pro Zeiteinheit von den Glomeruli filtrierte Volumen und damit die exkretorische, respektive Filtrationsfähigkeit der Niere. Bei der Ermittlung der GFR sollte, basierend auf dem im Folgendem beschriebenen physiologischen Mechanismus, eine auf Serum-Kreatinin basierende Formel verwendet werden: Als harnpflichtiges Endprodukt des muskulären Stoffwechsels wird Kreatinin konstant gebildet und primär glomerulär, zu geringen Teilen auch tubulär, sezerniert; die Menge des im Serum befindlichen Kreatinins hängt somit direkt von der glomerulären Filtrationsfähigkeit der Niere ab.

Die grundsätzliche klinische Bedeutung des Surrogats eGFR zeigt sich allein schon in der Tatsache, dass diese generell als direkte Diagnose- und Klassifikations- sowie zudem als prognostische Parameter für die CKD herangezogen werden. Auch bei der EMA ist die eGFR als valides Surrogat vollumfänglich anerkannt; zur Charakterisierung der Nierenfunktion der Zulassungspopulation wird dabei standardisiert die  $eGFR_{CG}$  herangezogen.

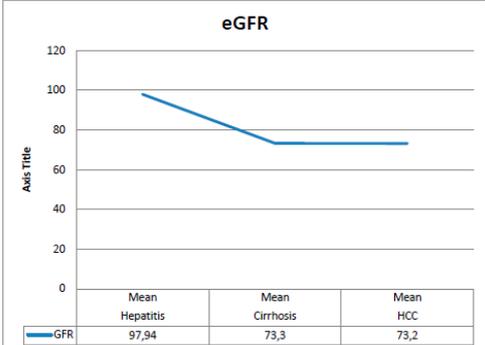
Dem zugrunde liegt die Korrelation zwischen den renalen Surrogaten und verschiedenen klinischen Endpunkten, die für die Surrogat-definierte CKD vielfach gezeigt wurde: So ist eine Verminderung der eGFR nicht nur assoziiert mit einem erhöhten Risiko für die

Progression der Nierenerkrankung, die Entwicklung einer ESRD und Mortalität, sondern auch mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen[35].

Die hierzu vorliegende klinische Evidenz zu Nicht-HBV-Infizierten und HBV-Infizierten wird in Tabelle 4-118 entsprechend der Aktualität der Daten (Publikationsjahr) zusammengefasst: Dabei ist allerdings weder aus medizinischen noch mechanistischen Überlegungen davon auszugehen, dass im Hinblick auf die Korrelation zwischen renalem Surrogat und klinischen Endpunkt grundsätzliche Unterschiede zwischen HBV-Infizierten und Nicht-HBV-Infizierten vorliegen.

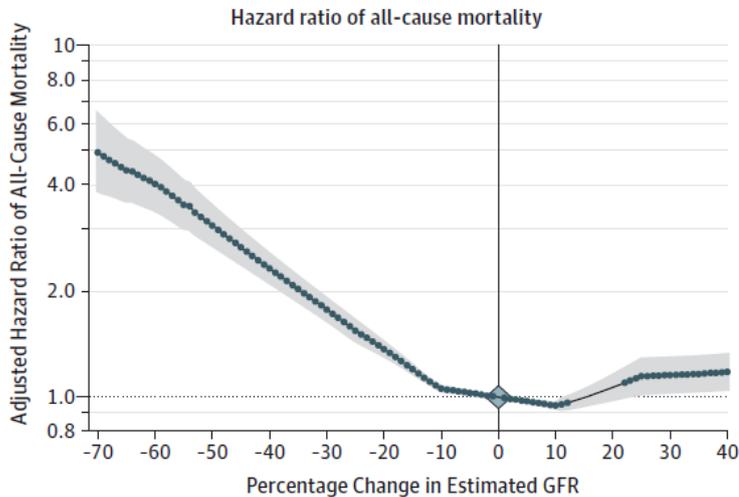
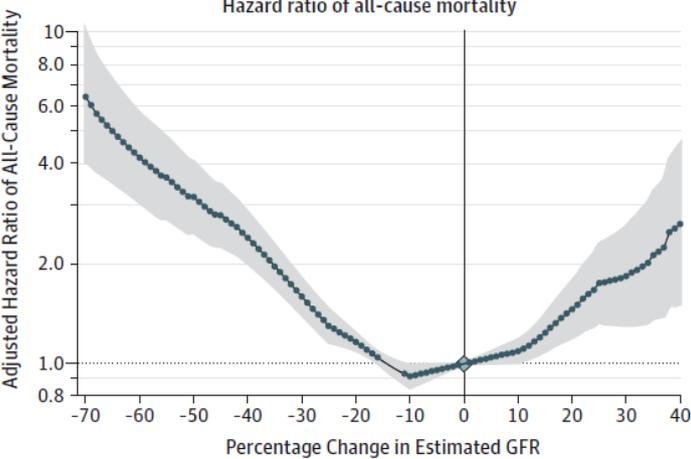
Tabelle 4-118: Übersicht zur klinischen Evidenz zur Korrelation von eGFR und klinischen Endpunkten

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
Grams ME et al. A Meta-analysis of the Association of Estimated GFR, Albuminuria, Age, Race, and Sex With Acute Kidney Injury. Am J Kidney Dis. 2015; 66(4):591-601. [73]	<p><b>Einleitung:</b> AKI ist ein schwerwiegendes weltweites Gesundheitsproblem. Die Datenlage ist dürftig, es ist jedoch bekannt, dass bei 3,2-9,6% aller Krankenhauseinweisungen und bei 2,1-22,1% aller Intensivpatienten eine AKI auftritt. Neben einer CKD (nachgewiesen durch eine verminderte eGFR oder erhöhte Albuminurie) können weitere Patientencharakteristika wie Alter, männliches Geschlecht und afroamerikanische Rasse für eine AKI prädisponieren. Bisher liegen jedoch zumeist nur Daten aus einzelnen Kohorten zu diesen Assoziationen vor.</p> <p><b>Zielsetzung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bestimmung der Assoziation von eGFR (CKD-EPI) und Albuminurie (ACR) mit einer AKI, sowie der Bedeutung von Alter, Geschlecht und Rasse für die gesamte Bandbreite von eGFR und Albuminurie</li> </ul> <p><b>Methodik/Design:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Metaanalyse von Kohortenstudien (8 in der Normalbevölkerung, 5 CKD-Kohorten), die am CKD Epidemiology Consortium teilnehmen</li> <li>- Kohorten mit mindestens 1.000 Teilnehmern (Ausnahme: Kohorten, die primär Patienten mit einer eGFR&lt;60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> einschließen) mit Baseline-Messungen für eGFR und Albuminurie</li> </ul> <p><b>Patienten//Fallzahl:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Teilnehmer aus der Normalbevölkerung; 79.519 Teilnehmer mit CKD</li> </ul> <p><b>Ergebnisse:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Normalbevölkerungskohorten: Mittleres Follow-Up 4 Jahre Durchschnittliche eGFR: 90 mL/min/1,73m<sup>2</sup> 7% mit einer ACR ≥30 mg/g (bzw. Proteinurie im Dipstick ≥1+) AKI-Ereignisse: 16.480 (1,3%)</li> <li>- CKD-Kohorten: Mittleres Follow-Up 1 Jahre Durchschnittliche eGFR: 63 mL/min/1,73m<sup>2</sup></li> </ul>

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung								
	<p>55% mit einer ACR <math>\geq 30</math> mg/g (bzw. Proteinurie im Dipstick <math>\geq 1+</math>) AKI-Ereignisse: 2.087 (2,6%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Eine geringere eGFR und eine höhere ACR wiesen in allen Kohorten eine ausgeprägte Assoziation mit einer AKI auf. Im Vergleich zu einer eGFR von 80 mL/min/1,73m<sup>2</sup> betrug das HR für eine AKI bei einer eGFR von 45 mL/min/1,73m<sup>2</sup> 3,35 (95%-KI: 2,75 bis 4,07). Im Vergleich zu einer ACR von 5 mg/g lag das AKI-HR bei einer ACR von 300 mg/g bei 2,73 (95%-KI: 2,18 bis 3,43).</li> <li>- Höheres Alter, männliches Geschlecht und afroamerikanische Abstammung waren bei einer Nierenfunktion im Normbereich mit einem erhöhten AKI-Risiko assoziiert, jedoch war dieser Effekt bei erniedrigter eGFR (ältere und männliche Patienten) oder erhöhter ACR (ältere Patienten) weniger stark ausgeprägt.</li> </ul> <p>Schlussfolgerungen: Eine verminderte eGFR und eine erhöhte ACR sind durchgängig gewichtige Risikofaktoren für eine AKI, während der Zusammenhang zwischen AKI und Alter, Geschlecht oder Rasse in fortgeschrittenen Stadien der CKD weniger ausgeprägt sein könnte.</p>								
<p>Vukobrat-Bijedic et al. Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) Values as Predictor of Renal Insufficiency in Advanced Stages of Liver Diseases with Different Etiology. Med Arh. 2014 Jun; 68(3): 159-162. [74]</p>	<p>Einleitung: Patienten mit Lebererkrankungen im fortgeschrittenen Stadium erleiden verschiedene Komplikationen. Nierenfunktionsstörungen (MELD SCORE) zählen zu den wichtigsten prognostischen Faktoren. Speziell für Patienten die unter Zirrhose leiden, ist es von besonderer Bedeutung, die Nierenfunktion zuverlässig, nicht-invasiv und reproduzierbar messen zu können. Zu den meist genutzten Methoden zählen Serumkreatinin und GFR.</p> <p>Zielsetzung: - Patienten mit Nierenerkrankungen unterschiedlicher Stadien, welche durch HBV und HCV verursacht wurden, werden hinsichtlich ihrer Nierenfunktion untersucht. Hierbei soll der Einfluss der Virusform sowie des Geschlechts auf eGFR und Nierenfunktion untersucht werden.</p> <p>Methodik/Design: - Beobachtungsstudie in Patienten mit chronischer Hepatitis B oder C, Zirrhose und HCC, welche durch die entsprechende Virusinfektion entstanden sind. Zeitpunkt der Beobachtung war 2009-2014 in Sarajevo.</p> <p>Patienten/Fallzahl - 214 Patienten, davon 68 mit chronischer Hepatitis B oder C, 76 Patienten mit Zirrhose und 70 Patienten mit HCC, welche durch die entsprechende Virusinfektion entstanden sind.</p> <p>Ergebnisse</p>  <table border="1" data-bbox="448 1921 933 1982"> <thead> <tr> <th></th> <th>Mean Hepatitis</th> <th>Mean Cirrhosis</th> <th>Mean HCC</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>GFR</td> <td>97,94</td> <td>73,3</td> <td>73,2</td> </tr> </tbody> </table>		Mean Hepatitis	Mean Cirrhosis	Mean HCC	GFR	97,94	73,3	73,2
	Mean Hepatitis	Mean Cirrhosis	Mean HCC						
GFR	97,94	73,3	73,2						

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Es gibt einen linearen Zusammenhang zwischen eGFR und der Progression von Patienten mit chronischer Hepatitis hin zu Leberzirrhose</li> </ul> <p>Schlussfolgerungen</p> <p>Die Berechnung der eGFR zeigte, dass es eine signifikante Reduktion der Nierenfunktion in Patienten mit chronischer Hepatitis, Leberzirrhose und HCC gibt. Somit ist es besonders wichtig, die Nierenfunktion bei Patienten mit derartigen Erkrankungen regelmäßig zu überprüfen. Ein signifikanter Einfluss von Geschlecht oder Ätiologie auf die eGFR konnte nicht gezeigt werden.</p>
<p>Coresh et al. Decline in Estimated Glomerular Filtration Rate and Subsequent Risk of End-Stage Renal Disease and Mortality. JAMA. 2014 Jun 25;311(24):2518-31. [75]</p>	<p>Einleitung:</p> <p>CKD sind ein weltweites Gesundheitsproblem mit steigender Prävalenz, schlechter Prognose und hohen Therapiekosten. Die Studienlage ist begrenzt, möglicherweise darin begründet, dass für das Erreichen des etablierten Endpunkts (Verdoppelung der Kreatinin-Konzentration, die mit einer 57% Reduktion der eGFR gleichzusetzen ist) lange Nachbeobachtungszeiten (in der Regel 5 Jahre) und große Patientenzahlen erforderlich sind. Verbesserte Methoden der GFR-Abschätzung könnten die Nutzung geringerer Veränderungen als Endpunkt ermöglichen; eine Standardisierung der CKD-Definitionen wäre darüber hinaus hilfreich für Beobachtungsstudien und klinische Praxis.</p> <p>Zielsetzung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Untersuchung der Assoziation zwischen einem Abfall der eGFR und einer darauffolgenden Progression zu ESRD im Hinblick auf die Verwendung geringerer Verminderungen der eGFR als potentiell alternativem Endpunkt für die Progression der CKD. Zusätzlich wurde das Mortalitätsrisiko erfasst.</li> <li>- Eine von vier Untersuchungen zur Validierung alternativer Endpunkte</li> </ul> <p>Methodik/Design:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Individuelle Metaanalyse aus 35 Kohorten des CKD Prognosis Consortium; untersucht wurde der mögliche Zusammenhang zwischen ESRD oder Gesamtsterblichkeit und der prozentualen Veränderung der eGFR über zwei Jahre (adjustiert für potentielle Confounder und eGFR bei der ersten Messung) unter Verwendung von Kohortendaten</li> </ul> <p>Patienten//Fallzahl:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1,7 Millionen Teilnehmer aus 35 Kohorten, für die wiederholte Messungen des Serum-Kreatinins über 1 bis 3 Jahre und Outcome-Daten vorlagen, mit insgesamt 12.344 ESRD-Ereignissen und 223.944 Todesfällen</li> </ul> <p>Ergebnisse:</p>

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
	<p data-bbox="475 277 1241 315"><b>A</b> Estimated glomerular filtration rate (GFR) &lt;60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup></p> <div data-bbox="459 360 1362 969"> <p data-bbox="842 367 1075 396">Hazard ratio of ESRD</p> <p data-bbox="464 465 496 801">Adjusted Hazard Ratio of ESRD</p> <p data-bbox="756 936 1161 965">Percentage Change in Estimated GFR</p> </div> <p data-bbox="464 1003 922 1041"><b>B</b> Estimated GFR ≥60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup></p> <div data-bbox="459 1086 1362 1695"> <p data-bbox="842 1093 1075 1122">Hazard ratio of ESRD</p> <p data-bbox="464 1189 496 1525">Adjusted Hazard Ratio of ESRD</p> <p data-bbox="756 1659 1161 1688">Percentage Change in Estimated GFR</p> </div> <ul data-bbox="443 1742 1406 1953" style="list-style-type: none"> <li>- Größere Verminderungen der eGFR waren mit höheren adjustierten HR für ESRD und Sterblichkeit assoziiert.</li> <li>- Das adjustierte 10-Jahres-Risiko für ESRD lag für Patienten mit einer Baseline-eGFR von 35 mL/min/1,73m<sup>2</sup> für eine Verminderung um 57% bei 99% (95%-KI: 95% bis 100%), für eine Verminderung um 40% bei 83% (95%-KI: 71% bis 93%), und für eine Verminderung um 30% bei 64% (95%-KI: 52% bis 77%).</li> </ul>

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
	<p><b>A</b> Estimated glomerular filtration rate (GFR) &lt;60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup></p>  <p><b>B</b> Estimated GFR ≥60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup></p>  <p>– Das zugehörige Mortalitätsrisiko lag bei 77% (95%-KI: 71% bis 82%), 60% (95%-KI: 56% bis 63%) und 50% (95%-KI: 47% bis 52%).</p> <p>Schlussfolgerungen: Veränderungen der GFR unterhalb der durch Verdoppelung der Konzentration des Serum-Kreatinins verursachten Veränderung sind häufiger und zeigen eine starke und konsistente Assoziation mit ESRD und Mortalität. Diese Ergebnisse sprechen dafür, geringere Veränderungen der eGFR (wie eine Reduktion der eGFR um 30% innerhalb von zwei Jahren) als alternativen Endpunkt für die Progression der CKD in Erwägung zu ziehen.</p>
<p>Inker et al. GFR Decline as an Alternative End Point to Kidney</p>	<p>Einleitung: Es gibt ein ausgeprägtes Interesse daran, die etablierten Endpunkte (Verdoppelung des Serum-Kreatinins [resultierend in einer 57%igen Verminderung der eGFR],</p>

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
<p>Failure in Clinical Trials: A Meta-analysis of Treatment Effects From 37 Randomized Trials. Am J Kidney Dis. 2014 Dec;64(6): 848-59. [76]</p>	<p>Nierenversagen) durch alternative Endpunkte zu ersetzen.</p> <p>Zielsetzung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Überprüfung der Übereinstimmung der Behandlungseffekte auf die etablierten und alternativen Endpunkte im Rahmen einer Metaanalyse klinischer Studien.</li> <li>- Eine von vier Untersuchungen zur Validierung alternativer Endpunkte</li> </ul> <p>Methodik/Design:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Diagnostischer Test <ul style="list-style-type: none"> <li>o Index-Test waren die alternativen Endpunkte Verminderung der eGFR um 20, 30, 40 und 57% innerhalb der Studie während einer Studiendauer von 12, 18 oder 24 Monaten</li> <li>o Referenz-Test: Zeit bis zum Nierenversagen (bzw. bei behandelten Patienten bis zur ESRD) oder der Verdoppelung des Serum- Kreatinins</li> </ul> </li> </ul> <p>Patienten//Fallzahl:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 9.488 Teilnehmer aus 37 randomisierten und kontrollierten Studien zur Progression der CKD.</li> </ul> <p>Ergebnisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Innerhalb eines medianen Follow-Up von 3,6 Jahren wurden 3.070 etablierte Endpunkte dokumentiert.</li> <li>- Die Zahl der dokumentieren alternativen Endpunkte war größer für geringere vs. ausgeprägtere Verminderungen der eGFR, und für längere im Vergleich zu kürzeren Follow-Up-Zeiten.</li> <li>- Das HR Ratio für die alternativen vs. den etablierten Endpunkten der 5 Interventionstypen lag für <ul style="list-style-type: none"> <li>o 40% verminderte eGFR: zwischen 0,91 (0,64-1,43) und 1,12 (0,89-1,40)</li> <li>o 30% verminderte eGFR: zwischen 0,88 (0,63-1,39) to 1,15 (0,88-1,54)</li> </ul> </li> </ul> <p>Schlussfolgerungen:</p> <p>Die Ergebnisse sprechen, gemeinsam mit den anderen drei Analysen der Arbeitsgruppe, unter bestimmten Umständen für die Verwendung einer bestätigten eGFR – Verminderung von 40% und möglicherweise auch 30% als ein Endpunkt in Studien zur Progression der Nierenerkrankung.</p>
<p>Turin et al. One-Year Change in Kidney Function Is Associated with an Increased Mortality Risk. American journal of nephrology. 2012;36(1):41-9. [77]</p>	<p>Einleitung:</p> <p>10-16% der Erwachsenen in Asien, Australien, Europa und Nordamerika sind von CKD betroffen. Bisherige Studien fokussierten auf Veränderungen der Nierenfunktion über einen relativ langen Zeitraum von 3 bis 10 Jahren. Über einen möglichen Zusammenhang der kurzfristigen Veränderung der eGFR mit der Gesamtmortalität ist bisher wenig bekannt.</p> <p>Zielsetzung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Analyse des Zusammenhangs zwischen Veränderungen der Nierenfunktion</li> </ul>

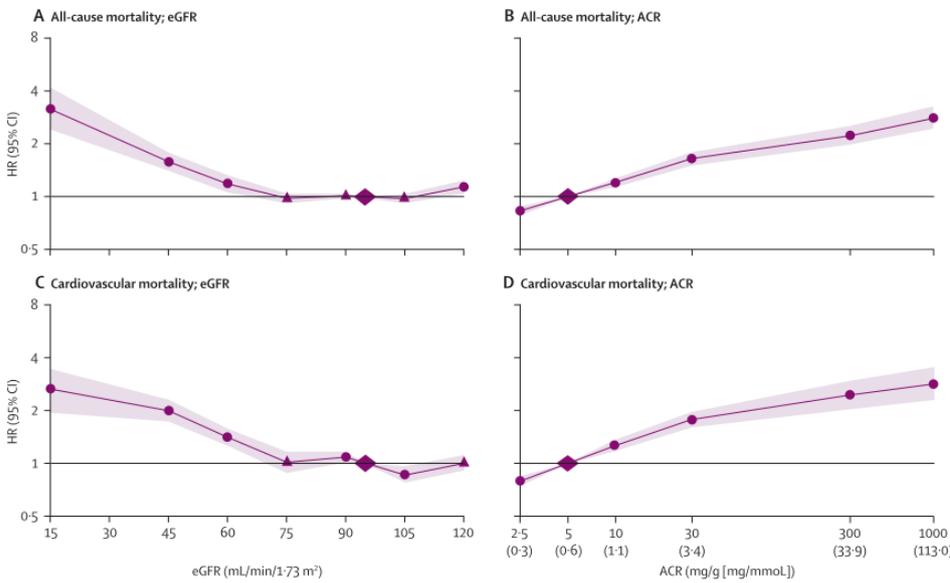
Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
	<p>(Verminderung oder Verbesserung) innerhalb eines Jahres und Mortalitätsrisiko.</p> <p>Methodik/Design:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Analyse der Daten von Erwachsenen aus Alberta (Kanada), für die in einer Labordatenbank <math>\geq 2</math> ambulante eGFR-Messungen innerhalb eines Jahres vorlagen</li> <li>- Veränderungen wurden wie folgt kategorisiert: sicherer Abfall (Veränderung der CKD-Kategorie mit <math>\geq 25\%</math> Abfall der GFR), unsicherer Abfall (Veränderung der CKD-Kategorie mit <math>&lt; 25\%</math> Abfall der GFR), stabil/unsichere Verbesserung (Veränderung der CKD-Kategorie mit <math>&lt; 25\%</math> Anstieg der GFR), sichere Verbesserung (Veränderung der CKD-Kategorie mit <math>\geq 25\%</math> Anstieg der GFR)</li> </ul> <p>Patienten//Fallzahl:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 598.397 Erwachsene mit mindestens zwei Messungen im Abstand von 6 bis 12 Monaten</li> </ul> <p>Ergebnisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bei 74,8% der Patienten war die Nierenfunktion über 1 Jahr stabil; bei 3,3% kam es zu einem sicheren Abfall der eGFR und bei 3,7% zu einer sicheren Verbesserung</li> <li>- Patienten mit Veränderungen der eGFR hatten nach Adjustierung für Ausgangs-GFR, Proteinurie und Kovariablen ein erhöhtes Mortalitätsrisiko (bei sicherem Abfall der eGFR: HR 1,89 [95%-KI: 1,83 bis 1,95]; bei sicherer Verbesserung der eGFR: HR 1,51 [95%-KI: 1,46 bis 1,56])</li> </ul> <p>Schlussfolgerungen:</p> <p>Eine Veränderung der eGFR um mindestens 25% innerhalb eines Jahres ist unabhängig von der Richtung mit einem substantiellen erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert.</p>
<p>Astor et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with mortality and end-stage renal disease. A collaborative meta-analysis of kidney disease population cohorts. <i>Kidney international</i>. 2011 Jun;79(12):1331-40. [78]</p>	<p>Einleitung:</p> <p>Dies ist die vierte einer Reihe von Metaanalysen des CKD Konsortiums zur Bedeutung der eGFR und der Albuminurie auf die Prognose CKD.</p> <p>Zielsetzung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Untersucht wurde der mögliche Zusammenhang zwischen einem Abfall der eGFR, erhöhter Albuminurie und ESRD bzw. Mortalität.</li> </ul> <p>Methodik/Design:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gemeinschaftliche Metaanalyse von 13 CKD-Kohorten</li> </ul> <p>Patienten//Fallzahl:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Insgesamt 21.688 Patienten aus 14 Studien (darunter 6 kontrollierte Studien, 4 Beobachtungsstudien und 4 Studien, deren Teilnehmer anhand von Laboruntersuchungen identifiziert wurden) wurden in mindestens eine Analyse einbezogen</li> </ul> <p>Ergebnisse:</p>

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Innerhalb von 10 Studien, in denen die Mortalität erfasst wurde, kam es zu 4.374 Todesfällen.</li> <li>- Innerhalb von 8 für die Fragestellung ausgewerteten Studien fand sich (adjustiert für Albuminurie und eventuelle Störfaktoren) eine positive Assoziation zwischen einer geringeren eGFR und Mortalität; unterhalb einer Schwelle von 45 mL/min/1,73m<sup>2</sup> war eine um 15 mL/min/1,73m<sup>2</sup> verminderte eGFR signifikant mit Mortalität und ESRD assoziiert (HR von 1,47 bzw. 6,24), jedoch bei signifikanter Heterogenität der HR-Schätzungen.</li> <li>- Innerhalb der für die Fragestellung ausgewerteten Studien fand sich ebenfalls (nach Adjustierung für Risikofaktoren und eGFR) eine signifikante Assoziation zwischen Albumin- oder Protein/Kreatinin-Ratio und Mortalität (gepoolte HR 1,40 ohne Hinweise auf eine signifikante Heterogenität) sowie zwischen Albumin- oder Protein/Kreatinin-Ratio und ESRD (gepoolte HR 3,04; signifikante Heterogenität).</li> </ul> <p>Schlussfolgerungen: Eine geringere eGFR und eine schwerere Albuminurie sind unabhängige Prädiktoren für Mortalität und ESRD bei Patienten mit CKD. Die beobachteten Zusammenhänge sind konsistent mit den auf der eGFR basierenden Stadieneinteilungen der CKD und lassen vermuten, dass die Albuminurie weitere prognostische Informationen für Patienten mit CKD liefern kann.</p>
<p>Gansevoort et al. Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes. A collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts. <i>Kidney international</i>. 2011 Jul;80(1):93-104. [79]</p>	<p>Einleitung: Verminderte eGFR und Albuminurie sind bekannte Risikofaktoren für eine ESRD. Die Datenlage zur Niere beschränkt sich weitgehend auf Patienten mit fortgeschrittener CKD, während für die Normalbevölkerung vor allem Daten zur kardiovaskulären oder Gesamtmortalität vorliegen.</p> <p>Zielsetzung: - Analyse des gemeinsamen Einflusses von eGFR und Albuminurie auf Nierenerkrankungen in Normalbevölkerung und Patienten mit erhöhtem Risiko</p> <p>Methodik/Design: - Metaanalyse von 9 Kohorten aus der Normalbevölkerung und weiteren 8 Kohorten mit Patienten, die ein erhöhtes Risiko für CKD aufwiesen</p> <p>Patienten//Fallzahl: - 845.125 Teilnehmer aus den Kohorten der Normalbevölkerung - 173.892 Patienten aus den Hochrisiko-Kohorten</p> <p>Ergebnisse: - Normalbevölkerung:  <ul style="list-style-type: none"> <li>o kein Zusammenhang zwischen einer eGFR von 75-105 mL/min/1,73m<sup>2</sup> und dem Risiko einer ESRD</li> <li>o Bei einer durchschnittlichen eGFR von 60, 45 und 15 (im Vergleich mit 95 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) lag das HR bei 4, 29 und 454 (adjustiert für Albuminurie und kardiovaskuläre Risikofaktoren)</li> <li>o Albuminurie war linear (log/log) mit einem erhöhten Risiko für ESRD</li> </ul> </p>

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
	<p>assoziiert. Das HR lag für 30, 300 und 1.000 mg/g (im Vergleich mit 5 mg/g) bei 5, 13 und 28.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Albuminurie und eGFR waren ohne Hinweise für multiplikative Interaktion mit ESRD assoziiert. Ähnliche Assoziationen wurden für akute Nierenschädigungen und progressive CKD gefunden.</li> </ul> <p>– Hochrisikokohorte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Vergleichbare Ergebnisse</li> </ul> <p>Schlussfolgerungen: Verminderte eGFR und erhöhte Albuminurie sind in der Normalbevölkerung und in Hochrisiko-Populationen Risikofaktoren für ESRD, akute Nierenschädigung und progressive CKD.</p>
<p>Perkins et al. GFR Decline and Mortality Risk among Patients with Chronic Kidney Disease. Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN. 2011 Aug;6(8):1879-86. [80]</p>	<p>Einleitung: Abschätzungen zum Effekt der eGFR-Verminderung auf die Mortalität konzentrieren sich auf Patienten mit normaler Nierenfunktion oder bieten nur unzureichende Informationen zu den Faktoren, für die bereits ein Einfluss auf das Mortalitätsrisiko bei Patienten mit CKD gezeigt wurde.</p> <p>Zielsetzung: – Untersuchung des Effekts einer eGFR-Verminderung auf das Überleben von Patienten in allgemeinmedizinischer Versorgung</p> <p>Methodik/Design: – Retrospektive Analyse</p> <p>Patienten//Fallzahl: – 15.465 Patienten in Pennsylvania zwischen 2004-2009</p> <p>Ergebnisse: – Die eGFR veränderte sich im Median für die Patienten im unteren, mittleren und oberen Terzil der eGFR-Veränderung um -4,8, -0,6 und +3,5 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> pro Jahr. Das adjustierte HR für die Zeit bis zum Tod lag im unteren Terzil (sinkende eGFR) im Vergleich zum mittleren (stabile GFR) bei 1,84, für das obere Terzil (steigende eGFR) bei 1,42.</p> <p>Schlussfolgerungen: Die Veränderung der eGFR bietet neben den traditionellen Mortalitätsrisiko-Prädiktoren für CKD-Patienten zusätzliche prognostische Informationen. Der Nutzen einer Einbeziehung der eGFR-Veränderung in die Risikobewertung des Patienten sollte weiter untersucht werden.</p>
<p>Van der Velde et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-</p>	<p>Einleitung: Für Hochrisikopatienten wird ein CKD-Screening empfohlen; die Datenlage zur kombinierten und unabhängigen Assoziation von eGFR und Albuminurie mit kardiovaskulärer und Gesamtmortalität ist jedoch begrenzt. Offene Fragen sind unter anderem der optimale Wert für eine Albuminurie als Marke einer Nierenschädigung und die Berücksichtigung der Albuminurie im fünfstufigen, eGFR-basierten Grading-System</p>

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
<p>cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. <i>Kidney international</i>. 2011 Jun;79(12):1341-52. [81]</p>	<p>für Nierenschäden.</p> <p>Zielsetzung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Untersuchung des Zusammenhangs von eGFR und Albuminurie (unabhängig und in Kombination) mit kardiovaskulärer und Gesamtmortalität</li> </ul> <p>Methodik/Design:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gemeinschaftliche Metaanalyse von 10 Kohorten mit Hochrisiko-Patienten</li> </ul> <p>Patienten//Fallzahl:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 266.975 Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine CKD (definiert als Bluthochdruck, Diabetes oder kardiovaskuläre Erkrankung)</li> </ul> <p>Ergebnisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Das Gesamtmortalitätsrisiko stieg bei einer eGFR von 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> auf 1,03 (HR), bei 45 mL/min/1,73m<sup>2</sup> auf 1,38 und bei 15 mL/min/1,73m<sup>2</sup> auf 3,11 – jeweils im Vergleich zu einer eGFR von 95 mL/min/1,73m<sup>2</sup></li> <li>- Albuminurie war linear (log/log) mit einem erhöhten Risiko für Mortalität assoziiert.</li> <li>- Im Vergleich zu einer ACR von 5 mg/g lagen das adjustierten HR für eine ACR von 10, 30 und 300 mg/g bei 1,08, 1, 38 und 2,16. Die Ergebnisse für den Dipstick waren mit denen für die ACR vergleichbar.</li> <li>- eGFR und ACR waren multiplikativ mit dem Mortalitätsrisiko assoziiert, ohne Hinweise auf eine Interaktion. Die Resultate für die kardiovaskuläre Mortalität waren ähnlich.</li> </ul> <p>Schlussfolgerungen:</p> <p>Eine verminderte eGFR und eine erhöhte Albuminurie sind Risikofaktoren für kardiovaskuläre und Gesamtmortalität bei Patienten mit hohem Risiko für eine Nierenerkrankung.</p>
<p>Al-Aly et al. Rate of Kidney Function Decline Associates with Mortality. <i>Journal of the American Society of Nephrology: JASN</i>. 2010 Nov;21(11): 1961-9. [82]</p>	<p>Einleitung:</p> <p>CKD ist eine häufige Erkrankung, von der &gt;26 Millionen US-Amerikaner betroffen sind. Klassifikation und Graduierung deuten auf eine chronisch-progressive Erkrankung, allerdings ist die Progredienz der CKD individuell unterschiedlich, und es gibt nur wenig longitudinale Daten zu den Determinanten der Progression der CKD. Die Mortalität von Patienten mit CKD ist hoch, CKD ist ein unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Mortalität und Mortalität jeglicher Ursache.</p> <p>Zielsetzung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der Dynamik der Verschlechterung der Nierenfunktion und Tod</li> <li>- Charakterisierung von Prädiktoren für Krankheitsprogression</li> </ul> <p>Methodik/Design:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Retrospektive Kohorte auf Basis der nationalen Daten des Department of Veterans</li> </ul>

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
	<p>Affairs</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Longitudinale Analyse</li> </ul> <p>Patienten//Fallzahl:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patienten mit rheumatoider Arthritis und CKD im Frühstadium, definiert als eGFR 45-60 mL/min; n=4.171</li> <li>- Kategorisierung in vier Gruppen (keine Progression, milde [definiert als Abfall der eGFR zwischen 0-1 mL/min pro Jahr], moderate [Abfall 1-4 mL/min pro Jahr] und schwere [Abfall &gt;4 mL/min pro Jahr] Progression)</li> <li>- Referenzgruppe: Patienten mit leichter Progression</li> </ul> <p>Ergebnisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bei 1.604 Patienten (38%) blieb die Nierenfunktion stabil, bei 426 (10%), 1.147 (28%), und 994 (24%) kam es zu einer leichten, moderaten oder schweren Progression</li> <li>- Periphere arterielle Erkrankung (PAD) war ein signifikanter Prädiktor für eine moderate Progression (OR: 1,512; 95%-KI-] 1,016 bis 2,248). Schwarze Abstammung, Bluthochdruck, Diabetes, kardiovaskuläre Erkrankungen und PAD waren Prädiktoren für eine schwere Progression</li> <li>- Innerhalb des medianen Follow-Up von 5,7 Jahren war das Mortalitätsrisiko bei Patienten mit einer schweren Progression im Vergleich zu Patienten mit leichter Progression signifikant erhöht (HR 1,54; 95%-KI 1,30 bis 1,82); ein ähnlicher Trend war bei Patienten mit moderater Progression zu sehen (HR 1,10; 95%-KI 0,98 bis 1,30).</li> </ul> <p>Schlussfolgerungen:</p> <p>Die Verschlechterung der Nierenfunktion bei Patienten mit CKD Grad 3 ist individuell unterschiedlich (keine Veränderung bei 38% der Patienten); die Analyse zeigt eine unabhängige und graduierte Assoziation zwischen Verschlechterung der Nierenfunktion und Mortalität. Die Integration der Dynamik der Verschlechterung der Nierenfunktion in die Definition der CKD könnte zu einer akkurateren Beschreibung von individuellem Krankheitsstatus und Mortalitätsrisiko führen.</p>
<p>Matsushita et al. (Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium) Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. Lancet. 2010 Jun 12;375(9731):2073-</p>	<p>Einleitung:</p> <p>10-16% der Erwachsenen in Asien, Australien, Europa und Nordamerika sind von CKD betroffen und haben damit ein erhöhtes Risiko für Mortalität, kardiovaskuläre Erkrankungen und Progression zum Nierenversagen.</p> <p>Albuminurie und eine verminderte eGFR sind bekannte Marker für eine CKD. Es gibt jedoch Bedarf für eine zusammenfassende Untersuchung zu möglichen Interaktionen zwischen eGFR und Albuminurie als Marker, vor allem in Analysen, die zwischen jüngeren und älteren Patienten unterscheiden.</p> <p>Zielsetzung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Untersuchung des Zusammenhangs von eGFR und Albuminurie (unabhängig und in Kombination) mit kardiovaskulärer und Gesamtmortalität</li> </ul> <p>Methodik/Design:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gemeinschaftliche Metaanalyse von Kohorten aus der Normalbevölkerung mit</li> </ul>

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
81. [35]	<p>mindestens 1.000 Teilnehmern und Baseline-Informationen zu eGFR und Albumin im Urin.</p> <p>Patienten//Fallzahl:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 105.872 Teilnehmer mit 730.577 Personenjahren Follow-Up mit Messungen der ACR</li> <li>- 1.128.310 Teilnehmer mit 4.732.110 Personenjahren Follow-Up mit Dipstick-Messungen</li> </ul> <p>Ergebnisse:</p>  <p>– eGFR: das adjustierte HR für Mortalität lag bei einer eGFR von 60, 45 oder 15 mL/min/1,73m<sup>2</sup> bei 1,18 [95%-KI: 1,05 bis 1,32], 1,57 [95%-KI: 1,39 bis 1,78] und 3,14 [95%-KI: 2,39 bis 4,13]</p> <p>– ACR: die ACR war linear mit Mortalitätsrisiko assoziiert (log/log-Darstellung)</p> <p>– eGFR und ACR waren multiplikativ mit dem Mortalitätsrisiko assoziiert, ohne Hinweise auf eine Interaktion</p> <p>Schlussfolgerungen: Eine eGFR von weniger als 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> und eine ACR von 1,1 mg/mmol (10 mg/g) oder mehr waren unabhängige Prädiktoren für die Mortalität in der Normalbevölkerung.</p>
Matsushita et al. Change in Estimated GFR Associates with Coronary Heart Disease and Mortality. Journal of the American Society of	<p>Einleitung: Die Nierenfunktion ist ein prädiktiver Faktor für kardiovaskuläre und Gesamtmortalität, über den Zusammenhang zwischen eGFR und klinischen Ergebnissen ist jedoch wenig bekannt.</p> <p>Zielsetzung: – Prüfung, ob Veränderungen der eGFR über drei und neun Jahre mit einem Risiko für</p>

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
<p>Nephrology: JASN. 2009 Dec;20(12): 2617-24. [83]</p>	<p>KHK und Gesamtmortalität assoziiert sind.</p> <p>Methodik/Design:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Analyse der GFR-Veränderungen über drei und neun Jahre (adjustiert und nicht-adjustiert)</li> </ul> <p>Patienten/Fallzahl:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 13.029 Teilnehmer der Atherosclerosis Risk in Communities-Studie (USA)</li> </ul> <p>Ergebnisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Das Quartil der Teilnehmer mit der größten jährlichen Verminderung der eGFR (<math>\geq 5,65\%</math>) hatte ein signifikant erhöhtes Risiko für KHK und Gesamtmortalität (HR von 1,30 [95%-KI: 1,11 bis 1,52] bzw. 1,22 [95%-KI: 1,06 bis 1,41]) verglichen mit dem dritten Quartil (jährlicher Abfall der eGFR um 0,33-0,47%). Die Ergebnisse für die Veränderungen über 9 Jahre waren ähnlich.</li> <li>- Wurde bei der zweiten verwendeten eGFR für Kovariablen adjustiert, war die Assoziation mit KHK, aber nicht mit der Gesamtmortalität reduziert.</li> </ul> <p>Schlussfolgerungen:</p> <p>Ein steilerer Abfall der eGFR als durchschnittlich ist mit einem erhöhten KHK-Risiko und einer erhöhten Gesamtmortalität assoziiert.</p>
<p>Shlipak et al. Rapid Decline of Kidney Function Increases Cardiovascular Risk in the Elderly. Journal of the American Society of Nephrology: JASN. 2009 Dec;20(12): 2625-30. [84]</p>	<p>Einleitung:</p> <p>Eine CKD ist ein wichtiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen. Das Verständnis des Zusammenhangs zwischen der Nierenfunktion und kardiovaskulären Erkrankungen ist aufgrund der Tatsache, dass die Nierenfunktion oft nur zu einem Zeitpunkt gemessen wird, begrenzt. So kann nicht zwischen Patienten mit einer verminderten, aber stabilen eGFR und Patienten mit einer verminderten und weiter fallenden eGFR unterschieden werden.</p> <p>Zielsetzung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Analyse des möglichen Zusammenhangs der Dynamik der eGFR-Verminderung mit der Inzidenz von Herzversagen, Myokardinfarkt, Schlaganfall und peripherer arterieller Erkrankung.</li> </ul> <p>Methodik/Design:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Retrospektive Analyse der Daten der Cardiovascular Health Study, in die zwischen 1989 und 1993 in vier US-Gemeinden ältere Patienten eingeschlossen und bis 2005 nachverfolgt wurden</li> <li>- Schneller Abfall der eGFR<sub>cysC</sub> war definiert als <math>&gt;3 \text{ mL/min/1,73m}^2</math> im Jahr</li> </ul> <p>Patienten//Fallzahl:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 4.380 Teilnehmer der Cardiovascular Health Study mit wiederholten Messungen von Kreatinin und Cystatin C.</li> </ul>

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
	<p>Ergebnisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bei 1.083 Patienten (24%) kam es zu einem schnellen Abfall der Nierenfunktion. Die Inzidenz für alle kardiovaskulären Ereignisse war bei diesen Patienten signifikant (<math>p &lt; 0,001</math>) erhöht. Nach Adjustierung blieb das erhöhte Risiko für Herzversagen (HR: 1,32; 95%-KI: 1,13 bis 1,53), Myokardinfarkt (HR: 1,48; 95%-KI: 1,21 bis 1,83) und PAD (HR: 1,67; 95%-KI: 1,02 bis 2,75) bestehen – jedoch nicht für Schlaganfall (HR: 1,19; 95%-KI: 0,97 bis 1,45).</li> <li>- Die Assoziation zwischen einem schnellen eGFR-Abfall und Herzversagen, Myokardinfarkt oder PAD war unabhängig davon, ob eine CKD vorlag oder nicht.</li> </ul> <p>Schlussfolgerungen:</p> <p>Eine abnehmende Nierenfunktion ist mit erhöhten Risiken für Herzversagen, Myokardinfarkt und periphere arterielle Erkrankungen verbunden.</p>
<p>Rifkin et al. Rapid kidney function decline and mortality risk in older adults. Arch Intern Med. 2008 Nov 10;168(20): 2212-8. [85]</p>	<p>Einleitung:</p> <p>Eine verminderte Nierenfunktion ist bei älteren Patienten mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden. Es ist bisher nicht geklärt, ob longitudinale Verminderungen der Nierenfunktion bei älteren Patienten unabhängig mit einer erhöhten kardiovaskulären oder Gesamtmortalität assoziiert sind. Kreatinin-basierte Berechnungen der eGFR berücksichtigen zwar die altersabhängigen Veränderungen im Serum-Kreatinin, die Genauigkeit bei älteren Patienten wird aber kritisch hinterfragt. Cystatin C ist ein alternativer Marker, der in früheren Studien bereits eine deutlichere Assoziation mit kardiovaskulären Ereignissen und Gesamtmortalität gezeigt hat als die Kreatinin-basierte eGFR.</p> <p>Zielsetzung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Analyse des Zusammenhangs zwischen kardiovaskulären Ereignissen/Gesamtmortalität und eGFR (Kreatinin- und Cystatin C-basiert)</li> <li>- Vergleich des prädiktiven Werts der beiden eGFR-Berechnungen</li> </ul> <p>Methodik/Design:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Retrospektive Analyse im Rahmen der Cardiovascular Health Study, in die zwischen 1989 und 1993 in vier US-Gemeinden ältere Patienten eingeschlossen und bis 2005 nachverfolgt wurden</li> <li>- Schneller Abfall der eGFR war definiert als <math>&gt;3 \text{ mL/min/1,73m}^2</math> im Jahr</li> </ul> <p>Patienten//Fallzahl:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 4.380 Teilnehmer (65 Jahre und älter)</li> </ul> <p>Ergebnisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ein schneller Abfall der eGFR war in allen Subgruppen (Alter, Geschlecht, Ethnie, prävalente KHK, Nierenfunktion) mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert. Dies traf für die Kreatinin- und die Cystatin-basierte Berechnungsmethode zu.</li> </ul> <p>Schlussfolgerungen:</p> <p>Ein schneller Abfall der eGFR ist bei älteren Patienten unabhängig von der Ausgangs-eGFR und anderen demografischen Variablen mit einem erhöhten Risiko für</p>

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
<p>Ishani et al. Association of Single Measurements of Dipstick Proteinuria, Estimated Glomerular Filtration Rate, and Hematocrit with 25-Year Incidence of End-Stage Renal Disease in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Journal of the American Society of Nephrology: JASN. 2006 May;17(5): 1444-52. [86]</p>	<p>kardiovaskuläre und Gesamtmortalität assoziiert.</p> <p>Einleitung: Das Wissen über frühe Marker für die Entwicklung einer ESRD ist begrenzt. Langzeitstudien wie die Multiple Risk Factor Intervention Study konnten zeigen, dass Bluthochdruck, Diabetes und schwarze Abstammung Risikofaktoren für ESRD sind, die Nierenfunktion zu Studienbeginn wurde jedoch nicht überprüft.</p> <p>Zielsetzung: – Untersuchung des Zusammenhangs zwischen dem Risiko für ESRD und Proteinurie, eGFR und Hämatokrit über 25 Jahre</p> <p>Methodik/Design: – Retrospektive Analyse von Daten aus der Multiple Risk Factor Intervention Study – Primäres Outcome: ESRD (definiert als Hämodialyse, Peritonealdialyse oder Nierentransplantation)</p> <p>Patienten//Fallzahl: – 12.866 Männer ohne Nierenerkrankung mit erhöhtem kardialen Risiko (Einschluss 1973-1975; Follow-Up bis 1999)</p> <p>Ergebnisse: – 213 Patienten entwickelten eine ESRD (176 Nierentransplantationen, 37 Todesfälle aufgrund von Nierenerkrankungen) – Prädiktoren für eine ESRD waren Proteinurie (Dipstick von 1+ (HR: 3,1 [95%-KI: 1,5 bis 5,4]) oder <math>\geq 2+</math> (HR: 15,7 [95%-KI: 10,3 bis 23,9]) und eine eGFR <math>&lt; 60 \text{ mL/min/1,73m}^2</math> – In der bivariaten Analyse war das Risiko für eine ESRD bei Patienten mit einer eGFR <math>&lt; 60 \text{ mL/min/1,73m}^2</math> und einer Proteinurie von <math>\geq 2+</math> 41-fach erhöht – Es gab keine Assoziation zwischen Hämatokrit und ESRD – Weitere unabhängige Faktoren für eine ESRD waren Alter, Rauchen, Bluthochdruck, erniedrigtes HDL und Nüchtern glukose</p> <p>Schlussfolgerungen: Bei Männern mittleren Alters mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko, aber ohne manifeste kardiovaskuläre oder renale Erkrankung, waren eine eGFR <math>&lt; 60 \text{ mL/min/1,73m}^2</math> und Proteinurie (Nachweis via Dipstick) Prädiktoren für die spätere Entwicklung einer ESRD.</p>
<p>Gorodetskaya et al. Health-related quality of life and estimates of utility in chronic kidney disease. Kidney international. 2005 Dec;68(6):2801-8. [87]</p>	<p>Einleitung: In den USA leben 400.000 Menschen mit ESRD, die meisten sind dialysepflichtig, die Mortalität liegt bei mehr als 20%/Jahr, häufige Krankenhausaufenthalte sind notwendig. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass die Lebensqualität von dialysepflichtigen Patienten signifikant reduziert ist. Für Patienten mit CKD, aber ohne Dialysepflicht, gibt es hingegen nur wenige Daten.</p> <p>Zielsetzung:</p>

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Untersuchung der Lebensqualität von Personen mit verschiedenen Stadien einer CKD</li> </ul> <p>Methodik/Design:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Verwendete Tests: Time Trade-Off Fragebogen als strukturiertes Interview, Health Utilities Index -3, Kidney Disease Quality of Life Short Form 36</li> <li>- Gepoolte Daten aus zwei Studien:</li> <li>- Querschnitt-Pilotprojekt in Vorbereitung der Teilnahme an einer Kohortenstudie (Chronic Renal Insufficiency Cohort)</li> <li>- Longitudinale Studie bei Patienten mit eGFR &lt;30 mL/min/1,73m<sup>2</sup>.</li> </ul> <p>Patienten//Fallzahl:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 205 Patienten, davon 115 in der longitudinalen Studie mit 2 bis 8 Befragungen innerhalb von 2 Jahren</li> </ul> <p>Ergebnisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Die mittleren Scores aller Tests gaben Hinweise auf einen beachtlichen Verlust an Funktionsfähigkeit und Wohlbefinden im Vergleich zur Normalbevölkerung. In der Querschnittanalyse war eine schwerere Nierenfunktionseinschränkung mit signifikant geringeren Scores (in den Bereichen Körperliche Funktion, Belastung aufgrund der Nierenerkrankung und Auswirkungen der Nierenerkrankung) im Kidney Disease Quality of Life Short Form 36 verbunden. Die Nierenfunktion war signifikant assoziiert mit dem Time Trade-Off Fragebogen und dem Health Utilities Index-3, diese Assoziation war jedoch weniger deutlich nach Adjustierung für Diabetes. Eine Verminderung der eGFR führte zu signifikanten Änderungen in der Belastung durch die Nierenerkrankung (Veränderung um 5 Punkte pro Jahr pro mL/min/1,73m<sup>2</sup> Verlust an eGFR).</li> </ul> <p>Schlussfolgerungen:</p> <p>Die Ergebnisse zur gesundheitsbezogene Lebensqualität und zum Time Trade-Off Fragebogen sind bei Patienten bei CKD besorgniserregend schlecht. Self-reported Outcome-Daten sollten für gesundheitspolitischen Entscheidungen für diese Population berücksichtigt werden.</p>
<p>Go et al. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. The New England journal of medicine. 2004 Sep 23;351(13):1296-305. [88]</p>	<p>Einleitung:</p> <p>Patienten mit ESRD haben ein erhöhtes Risiko für Tod, kardiovaskuläre Erkrankungen und ein großer Teil benötigt fachärztliche Versorgung. Das Wissen über diese Risiken bei Patienten, die noch nicht dialysepflichtig sind, ist jedoch begrenzt.</p> <p>Zielsetzung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Analyse der multivariablen Assoziation zwischen der eGFR und den Risiken für Tod, kardiovaskuläre Ereignisse und Hospitalisierungen.</li> </ul> <p>Methodik/Design:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Berechnung der longitudinalen GFR bei Erwachsenen in einem großen integrierten Versorgungssystem (Kaiser Permanente, Nordkalifornien), bei denen zwischen 1996</li> </ul>

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
	<p>und 2000 das Serum-Kreatinin bestimmt wurde.</p> <p>Patienten//Fallzahl:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1.120.295 Erwachsene</li> </ul> <p>Ergebnisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Innerhalb des medianen Follow-Up von 2,84 Jahren begannen 3.171 Teilnehmer mit einer Erhaltungsdialyse, 329 wurden nierentransplantiert.</li> <li>- Das adjustierte Risiko für Tod lag bei 1,2 [95%-KI: 1,1 bis 1,2] für Patienten mit einer eGFR von 45-59 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, bei 1,8 [95%-KI: 1,7 bis 1,9] für eine eGFR von 30-44 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, bei 3,2 [95%-KI: 3,1 bis 3,4] für eine eGFR von 15-29 mL/min/1,73m<sup>2</sup> und bei 5,9 [95%-KI: 5,4 bis 6,5] bei einer eGFR &lt;15 mL/min/1,73m<sup>2</sup>.</li> <li>- Das adjustierte HR für kardiovaskuläre Ereignisse stieg mit sinkender eGFR von 1,4 [95%-KI: 1,4 bis 1,5] auf 2,0 [95%-KI: 1,9 bis 2,1], 2,8 [95%-KI: 2,6 bis 2,9] und 3,4 [95%-KI: 3,1 bis 3,8].</li> </ul> <p>Schlussfolgerungen:</p> <p>Zwischen einer verminderten eGFR und dem Risiko für Tod, kardiovaskuläre Ereignisse und Hospitalisierung bestand eine unabhängige graduelle Assoziation.</p>
<p>Chow et al. Health-Related Quality of Life in Australian Adults With Renal Insufficiency: A Population-Based Study. Am J Kidney Dis. 2003 Mar;41(3):596-604. [89]</p>	<p>Einleitung:</p> <p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein zunehmend wichtiges Outcome in der klinischen Forschung. Während es viele Untersuchungen zur Lebensqualität bei ESRD gibt, ist die Datenlage für Patienten mit weniger schwerwiegenden Nierenfunktionsstörungen begrenzt.</p> <p>Zielsetzung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Untersuchung des Einflusses einer Nierenfunktionsstörung auf die Lebensqualität</li> </ul> <p>Methodik/Design:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Auswertung der SF-36 Daten der Australischen Studie zu Diabetes, Adipositas und Lebensqualität (eine zufällig ausgewählte repräsentative Stichprobe der Australischen Bevölkerung ≤25 Jahre)</li> <li>- Vergleich zwischen Patienten mit eGFR &lt;60 und ≥60 mL/min/1,73m<sup>2</sup></li> </ul> <p>Patienten/Fallzahl:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Daten von 10.525 Teilnehmern (93,6%) der Studie</li> </ul> <p>Ergebnisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Die Lebensqualität von Patienten mit Nierenfunktionsstörungen war in allen Punkten des SF-36 mit Ausnahme von Vitalität und psychischem Wohlbefinden eingeschränkt.</li> <li>- Nach Adjustierung für substantielle Komorbiditäten, die mit Nierenfunktionseinschränkungen einhergehen, waren die Scores in den Domänen</li> </ul>

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
	<p>körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität und emotionale Rollenfunktion signifikant vermindert.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Altersspezifische Unterschied gab es in den Domänen psychisches Wohlbefinden (bei jüngeren Patienten mehr beeinträchtigt) und körperliche Funktionsfähigkeit (bei älteren Patienten mehr beeinträchtigt).</li> <li>- Geschlechtsspezifische Unterschiede gab es nicht.</li> </ul> <p>Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse zeigen, dass der aktuelle Schwerpunkt der klinischen Anstrengungen auf der Erhaltung der Nierenfunktion wahrscheinlich den negativen Einfluss der Nierenerkrankung auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität vermindern wird – es sind jedoch prospektive Studien notwendig, um die Ergebnisse zu bestätigen.</p>
<p>Sarnak et al. Kidney Disease as a Risk Factor for Development of Cardiovascular Disease: A Statement From the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Hypertension. 2003 Nov;42(5):1050-65. [90]</p>	<p>Einleitung: CKD sind ein weltweites Problem, wobei Dialyse und Nierentransplantation die sichtbarsten Folgen darstellen. Eine CKD ist oftmals mit kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert – und bei Patienten mit CKD eine häufigere Todesursache als das Nierenversagen.</p> <p>Zielsetzung: – Übersicht zu CKD als Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen</p> <p>Methodik/Design: – Wissenschaftliche Stellungnahme</p> <p>Patienten/Fallzahl: – keine</p> <p>Ergebnisse: – Die Prävalenz von kardiovaskulären Erkrankungen ist bei Patienten mit CKD hoch. – CKD scheint unabhängig davon, ob sie sich als reduzierte eGFR oder Proteinurie manifestiert, ein Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse zu sein.</p> <p>Schlussfolgerungen: Bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen oder mit einem Risiko für kardiovaskulären Erkrankungen sollten routinemäßig Bestimmungen von eGFR und UACR oder UPCR durchgeführt werden.</p>
<p>ACR=Albumin/Kreatinin Ratio, AKI=Akute Nierenverletzung, CKD=Chronische Nierenerkrankung, CKD EPI=Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, eGFR=Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, (e)GFR<sub>CG</sub>=(Geschätzte) Glomeruläre Filtrationsrate nach Cockcroft-Gault (Kreatinin-Clearance), eGFR<sub>cysC</sub>=Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach Cystatin C Methode, ESRD=Nierenerkrankung im Endstadium, FU=Follow-Up, GFR=Glomeruläre Filtrationsrate, HBV=Hepatitis-B-Virus, HCC=Hepatozelluläres Karzinom, HCV=Hepatitis-C-Virus, HDL=High-Density-Lipoprotein, HIV=Humanes Immundefizienzvirus, HR=Hazard Ratio, KHK=Koronare Herzkrankheit, KI=Konfidenzintervall, OR=Odds Ratio, PAD=Periphere arterielle Erkrankung, SF-36=Short Form 36 Gesundheitsfragebogen, TDF=Tenofoviridisoproxil, UACR=Albumin/Kreatinin-Ratio im Urin, UPCR=Protein/Kreatinin-Ratio im Urin</p>	

## Knochenerkrankungen

### *Rationale für die Verwendung von Surrogatendpunkten*

Die Behandlung mit Nukleos(t)id-Analoga erfolgt langfristig bis lebenslang. Wie bereits beschrieben, steigt demnach das Risiko an den Folgen von Nebenwirkungen zu erkranken. Neben der oben genannten Nephrotoxizität spielt aber auch die mit dem Alter per se abnehmende verminderte BMD eine Rolle. Eine verstärkte Verminderung dieser wurde unter Behandlung mit TDF beobachtet [65]. Aktuelle Daten legen die Vermutung nahe, dass ein Zusammenhang zwischen niedrigem BMD und Nierenstatus besteht [37, 91].

Neben diesem Zusammenhang zum Nierenstatus ist die BMD auch per se von entscheidender Bedeutung für den Patienten. Neben Traumata sind vor allem pathologische Verminderungen der BMD eine der Hauptursachen für Frakturen. Die durch eine verminderte Knochendichte gekennzeichneten ossären Erkrankungen sind im Wesentlichen die Osteopenie und die Osteoporose (Abbildung 7):

Die Osteopenie stellt eine fakultative Vorstufe zur Osteoporose dar. Die Osteoporose ist eine systemische Erkrankung des Skeletts, die charakterisiert ist durch eine niedrige Knochenmasse und eine mikroarchitektonische Verschlechterung des Knochengewebes, in deren Folge Knochenfragilität und Frakturaneigung zunehmen; am häufigsten von Frakturen betroffen sind dabei Wirbelsäule, Hüfte und Handgelenke. Eine Osteoporose ist bis zum Auftreten von Frakturen asymptomatisch; zu den diagnostischen Kriterien zählen Frakturen bei inadäquatem Trauma, signifikante Verminderung der Knochenmasse und BMD auf Basis der WHO-Definition (Abbildung 7), gegebenenfalls Nachweis einer Osteoporose-typischen gestörten Knochenstruktur; andere Ursachen für Fraktur oder verminderte Knochendichte müssen ausgeschlossen sein [92].

<b>Grad 0</b>	Osteopenie	Knochenmineralgehalt vermindert (T-Score: -1 bis -2,5), keine Frakturen
<b>Grad 1</b>	Osteoporose	Knochenmineralgehalt vermindert (T-Score: <-2,5), keine Frakturen
<b>Grad 2</b>	Manifeste Osteoporose	Knochenmineralgehalt vermindert (T-Score: <-2,5), 1 bis 3 Wirbelkörperfrakturen
<b>Grad 3</b>	Fortgeschrittene Osteoporose	Knochenmineralgehalt vermindert (T-Score: <-2,5), multiple Wirbelkörperfrakturen, oft auch extraspinale Frakturen

Abbildung 7: Definition der Osteoporose (nach WHO)

Quelle: Ringe et al. 2008, [92].

WHO=Weltgesundheitsorganisation

Vor diesem Hintergrund stellt die **Messung der BMD** einen der primären Parameter in der klinischen Diagnose und Definition der Osteoporose und damit auch den wesentlichen prognostischen Faktor für Frakturen dar.

Die BMD zeigt eine ausgeprägte Korrelation mit der Stärke der Knochen und stellt damit einen sehr guten Prädiktor für das künftige Frakturrisiko dar; das Frakturrisiko steigt dabei exponentiell mit dem Abfall der Knochendichte [41]. Des Weiteren konnte in epidemiologischen Studien gezeigt werden, dass das Ausmaß des Knochendichteverlusts einen von der Ausgangsknochendichte unabhängigen Risikofaktor für Frakturen darstellt; allerdings schwächte sich dieser nach Adjustierung für die abschließende Knochendichtemessung deutlich ab. Zudem ist eine niedrige Knochendichte mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert; die Kausalität ist nicht ausreichend geklärt [93-96].

Der Knochenstoffwechsel, respektive die BMD, ist insbesondere bei chronisch HBV-Erkrankten relevant, da diese Patienten eine erniedrigte BMD aufweisen [37, 97]. Gründe für den Zusammenhang zwischen chronischer HBV und derartigen extrahepatischen Manifestationen liegen wohl in der reduzierten Knochenbildung und dem geringeren Knochenumsatz in Patienten mit chronischen Lebererkrankungen, bedingt durch die verminderte Leber-Syntheseleistung der für den Knochen wichtigen Proteine (Insulin-like growth factor 1, insulin-like growth factor-binding protein 3, acid-labile subunit) [97, 98]. Eine Studie mit kleiner Fallzahl zeigte, dass die reduzierte BMD auch in Patienten ohne Zirrhose auftritt, allerdings korreliert diese mit dem Fibrose-Stadium [97]. Byrne et al. zeigen in einer Kohortenstudie mit 18.796 unbehandelten, chronischen HBV-Erkrankten, 7.777 behandelten, chronischen HBV -Erkrankten und 979.751 Nicht-HBV-Infizierten, dass ein Zusammenhang zwischen chronischer HBV und dem Risiko eine Fraktur der Hüfte zu erleiden, besteht. So weisen in der schwarzen Population unbehandelte, chronische HBV--Erkrankte eine signifikant höhere Rate an Frakturen der Hüfte auf als Nicht-HBV-Erkrankte. Des Weiteren gibt es Hinweise darauf, dass HBV-infizierte Kaukasier und Hispanier sowie auch die behandelte HBV-infizierte schwarze Population eine höhere Frakturrate der Hüfte aufweisen als Nicht-HBV-Infizierte [37].

Mit Hinblick auf derartige Vorbelastungen unter den chronischen HBV-Patienten muss gerade bei einer jahre- bzw. lebenslangen Therapie der Fokus besonders auf die Sicherheit für den Patienten durch die langfristige Substanzexposition gerichtet werden. Gill et al. zeigen in einer aktuellen Publikation, dass chronische HBV-Patienten unter TDF eine verringerte BMD aufweisen [99]. Das Alter der Patienten sowie fortgeschrittene Lebererkrankungen sind Faktoren, die hierzu ebenfalls beitragen. Neben dem Nachweis über DXA lieferte auch das Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) verlässliche Werte für das Erkennen des Risikos BMD-assoziierter Frakturen [99]. Es konnte allerdings auch gezeigt werden, dass die Verringerung der BMD in der Hüfte bei Patienten unter TDF-Behandlung nach 72 Wochen ein Plateau erreicht. Man kann deshalb von einem nicht-progressiven Phänomen ausgehen [100].

Der Einfluss der TDF-Behandlung auf BMD und Frakturrisiko muss zwar nicht regelmäßig klinisch überwacht werden, dennoch empfiehlt es sich, ein mögliches Absinken der BMD in Hüfte und Wirbelsäule zu prüfen. Sollte es während der Therapie zu Knochenanomalien kommen, muss auf jeden Fall ein Arzt aufgesucht werden. Patienten mit Osteoporose und

einem hohen Frakturrisiko eignen sich nicht für eine TDF-Behandlung [30, 101]. Durch die deutlich reduzierte Substanzexposition mit Tenofovir unter TAF-Behandlung werden mögliche Nebenwirkungen bezüglich BMD und Frakturrisiko reduziert, und auch Patienten mit Osteoporose und einem hohen Frakturrisiko können mit TAF behandelt werden [1].

Der Dachverband Osteologie empfiehlt primär die Knochendichtemessung mittels der DXA in der Hüfte (proximalen Femur) und in der Wirbelsäule (Lendenwirbelsäule: L1-L4) [39].

Vor diesem Hintergrund wird die Knochendichte in Hüfte und Wirbelsäule insbesondere in der Indikation HBV und unter oraler antiviraler Therapie als relevanter Surrogatparameter erachtet.

#### *Berichtete Surrogatendpunkte*

- Veränderung der Knochendichte in der Hüfte
- Veränderung der Knochendichte in der Wirbelsäule

#### *Validierung der ossären Surrogatendpunkte*

Wie vorstehend beschrieben, zeigt die Knochendichte eine ausgeprägte Korrelation mit der Knochenstärke und stellt damit einen sehr guten Prädiktor für das künftige Frakturrisiko dar; das Frakturrisiko steigt dabei exponentiell mit dem Abfall der Knochendichte. Das zugrunde liegende biologische Modell ist plausibel.

Die hierzu vorliegende klinische Evidenz zu Nicht-HBV-Infizierten und HBV-Infizierten wird in Tabelle 4-119 entsprechend der Aktualität der Daten (Publikationsjahr) zusammengefasst: Dabei ist allerdings weder aus medizinischen noch mechanistischen Überlegungen davon auszugehen, dass im Hinblick auf die Korrelation zwischen Knochendichte und Fraktur grundsätzliche Unterschiede zwischen HBV-Infizierten und Nicht-HBV-Infizierten vorliegen.

Tabelle 4-119: Übersicht zur klinischen Evidenz zur Korrelation von Veränderungen der Knochendichte und klinischen Endpunkten

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
Gill et al. Assessment of Bone Mineral Density in Tenofovir-Treated Patients With Chronic Hepatitis B: Can the Fracture Risk Assessment Tool Identify Those at Greatest Risk? J Infect Dis. 2015 Feb 1;211(3):374-82[99]	<p>Einleitung: TDF zählt zur dritten Generation der Nukleos(t)id-Analoga und wird in der Erstlinientherapie zur Behandlung chronisch erkrankter Hepatitis-B-Patienten empfohlen.</p> <p>In der Indikation HIV wird TDF ebenfalls eingesetzt. Hier existieren Daten zum Verlust der BMD unter TDF, welche mittels DEXA analysiert wurden.</p> <p>Zielsetzung: – Neben dem Einfluss der TDF-Therapie auf die BMD soll die Zuverlässigkeit des Fracture Risk Assessment Tool (FRAX), ein Internet-basiertes Tool, als Alternative zu DEXA in der klinischen Praxis zur Identifizierung des Frakturrisikos chronischer HBV-Erkrankter evaluiert werden.</p> <p>Methodik/Design: – Patienten, welche mindestens zwölf Monate TDF erhielten und die DEXA durchführten, wurden in die Analyse eingeschlossen.</p>

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Die Kontrollgruppe bestand aus Patienten die bisher kein TDF erhalten hatten, jedoch für eine Therapie mit TDF in Frage kommen würden. DEXA wurde ebenfalls durchgeführt.</li> <li>- Der pre-DEXA FRAX Score wurde vor der Durchführung der DEXA kalkuliert, die Einteilung in Schweregrade erfolgte anhand der Empfehlungen der National Osteoporosis Guideline Group. Der post-DEXA FRAX Score wurde nach Bestimmung des T Score neu berechnet.</li> </ul> <p>Patienten/Fallzahl:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Von 170 Patienten mit chronischer Hepatitis B (Monoinfektion), welche die DEXA durchführten, wurden 122 mit TDF behandelt. Von 91 dieser Patienten wurde der FRAX Score berechnet. Von den 48 Patienten welche keine TDF-Therapie erhielten wurde von 30 Patienten der FRAX Score berechnet.</li> <li>- Für die Berechnung der BMD werden die gemessenen <math>g/cm^2</math>, der Z Score und der T Score verwendet. Für die Berechnung des FRAX Score werden klinische Faktoren aus zwölf Bereichen verwendet. Zur erneuten Berechnung (post-DEXA FRAX Score) wird der T Score verwendet.</li> <li>- Zur ergänzenden Überprüfung der Zuverlässigkeit von DEXA und FRAX, die BMD Veränderungen vorherzusagen, wurden folgende biochemische Messungen durchgeführt: Kalzium-, Phosphat- und Alkalische-Phosphatase-Spiegel im Serum sowie Vitamin D Werte zur Abklärung eines eventuell bereits vorliegenden Vitamin-D-Mangels. Osteopenie (DEXA: T Score zwischen -1 und -2.5) und Osteoporose (DEXA: T Score unter -2.5) wurden analysiert.</li> </ul> <p>Ergebnisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- TDF war mit einem niedrigeren T Score der Hüfte (<math>P=.02</math>) assoziiert. Univariate und multivariate Analysen zeigten, dass fortgeschrittenes Alter, Rauchen, niedriger Body Mass Index und Exposition TDF unabhängige Prädiktoren einer niedrigen Knochenmineraldichte sind.</li> <li>- Der pre-DEXA FRAX Score wurde mit dem post-DEXA FRAX Score verglichen, und konnte gute Hinweise auf die Empfehlung einer weiterführenden Behandlung liefern. Patienten mit niedrigem Risiko laut pre-DEXA FRAX Score zeigten keinen post-DEXA FRAX Score welcher mit einer weiterführenden Behandlung assoziiert wäre. Pre-DEXA FRAX Scores mit mittlerem oder hohem Risiko zeigten eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 83% bezüglich der post-DEXA FRAX-basierten Behandlungsempfehlung; Fläche unter der Kurve (AUC): 0.93 (95% KI, .87–.97, <math>P &lt; .001</math>).</li> </ul> <p>Schlussfolgerungen:</p> <p>Es konnte gezeigt werden, dass der FRAX Score eine gute Möglichkeit ist, das Frakturrisiko zu ermitteln. In Patienten mit chronischer Hepatitis B, speziell unter TDF-Behandlung bzw. mit geplanter TDF-Behandlung macht es Sinn, aufgrund eines möglicherweise erniedrigten T Score, den FRAX Score zu bestimmen.</p>
Bagger et al. The long-term predictive value of bone mineral density measurements for fracture risk is independent of the site of measurement and the age at diagnosis: results from the Prospective	<p>Einleitung:</p> <p>Osteoporose und deren Konsequenzen sind ein zunehmendes gesundheitliches Problem in Industrieländern, wesentlich bedingt durch die gestiegene Lebenserwartung. Osteoporose ist eine verbreitete Ursache von Morbidität und Mortalität, kann zu verlängerten Krankenhausaufenthalten führen und benötigt daher häufig beachtliche finanzielle Mittel. Schätzungen zufolge werden in jedem der kommenden Jahre 179.000 Männer und 611.000 Frauen eine Hüftfraktur erleiden – geschätzte Kosten von 25 Milliarden Euro. Eine Knochendichte-Messung mittels Densitometrie ist für die Diagnose der Osteoporose ein wichtiges Mittel, jedoch gibt es bisher nur begrenzte Daten darüber, ob der prädiktive Wert der Knochendichte vom Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Messung abhängt.</p>

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
<p>Epidemiological Risk Factors study. Osteoporos Int 2006;17: 471–477. [102]</p>	<p>Zielsetzung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Untersuchung des prädiktiven Werts einer Messung der Knochendichte an Unterarm, Wirbelsäule und Hüfte zu Baseline für das Frakturrisiko</li> <li>– Untersuchung des Effekts des Alters auf den prädiktiven Wert</li> </ul> <p>Methodik/Design:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Populations-basierte Kohorte aus Dänemark</li> </ul> <p>Patienten//Fallzahl:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– 5.564 postmenopausale Frauen (mittleres Alter zu Baseline: 63,7 Jahre; Follow-Up: 7,3 Jahre); rekrutiert zwischen 1977 und 1997</li> </ul> <p>Ergebnisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Bei 17,6% der Frauen war es im Verlauf des Follow-Up zu einer Wirbelfraktur gekommen, bei 14,2% zu einer anderen Fraktur</li> <li>– Das absolute Risiko/1.000 Patientejahre stieg für osteoporotische Frakturen mit sinkender Knochendichte (unabhängig vom Ort der Messung) und ebenso mit steigendem Alter signifikant an</li> </ul> <p>Schlussfolgerungen:</p> <p>Alter und Frakturen in der Vorgeschichte sind starke Prädiktoren für zukünftige Frakturen. Der prädiktive Wert der Knochendichte-Messung ist unabhängig vom Ort der Messung und vom Alter.</p>
<p>Cummings et al. BMD and Risk of Hip and Nonvertebral Fractures in Older Men: A Prospective Study and Comparison With Older Women. J Bone Miner Res 2006;21:1550–1556. [103]</p>	<p>Einleitung:</p> <p>In vielen Studien wurde nachgewiesen, dass eine verminderte Knochendichte bei Frauen prädiktiv für Frakturen ist. Nur wenige prospektive Studien bei Männern haben sich dieser Frage gewidmet, sämtlich auf Basis der Knochendichte-Messung in der Hüfte. Die Bedeutung der Knochendichte in der Lendenwirbelsäule für die Vorhersage von Hüft- und Nichtwirbelfrakturen wurde bisher nicht untersucht.</p> <p>Zielsetzung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der Knochendichte im proximalen Femur und der Lendenwirbelsäule und dem Risiko einer Nichtwirbelfraktur.</li> </ul> <p>Methodik/Design:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Prospektive Studie mit Männern <math>\geq 65</math> Jahre in verschiedenen US-amerikanischen Gemeinden</li> <li>– Vergleich mit einer vergleichbaren Kohorte von Frauen <math>\geq 65</math> Jahre</li> </ul> <p>Patienten/Fallzahl:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– 5.995 Männer, 7.871 Frauen in der Vergleichsgruppe</li> </ul> <p>Ergebnisse:</p>

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Innerhalb des Follow-Up von 4,4 Jahren kam es zu 317 validierten Nichtwirbelbrüchen (59 in der Hüfte) bei Männern und zu 1.169 Nichtwirbelbrüchen (davon 208 in der Hüfte) bei den Frauen</li> <li>– Die Knochendichte in der Hüfte wies bei Männern eine ausgeprägte Assoziation mit dem Risiko einer Hüftfraktur auf (3,2fach erhöht pro geschlechtsspezifischem SD-Abfall), diese Assoziation war für die Knochendichte in der Lendenwirbelsäule nur schwach ausgeprägt.</li> </ul> <p>Schlussfolgerungen: Die Knochendichte in der Hüfte wies bei älteren Männern eine ausgeprägte Assoziation mit dem Risiko für Nichtwirbelfrakturen, insbesondere der Hüfte, auf. Die Assoziation war mindestens so stark ausgeprägt wie bei den Frauen der Vergleichsgruppe.</p>
<p>Eklund et al. Bone mass, size and previous fractures as predictors of prospective fractures in an osteoporotic referral population. Bone 2009;45: 808–813. [104]</p>	<p>Einleitung: Bei der Osteoporose handelt es sich um eine systemische Erkrankung des Skeletts, die durch geringe Knochenmasse und eine strukturelle Verschlechterung der Mikroarchitektur des Knochengewebes charakterisiert ist. Die resultierenden Frakturen sind ein bedeutsames gesundheitliches Problem, sie führen zu großem Leid bei den betroffenen und zu hohen Belastungen der Gesellschaft und des Gesundheitssystems. Eine frühzeitige Identifizierung der Risikopatienten ist für die Prävention entscheidend. Die Knochendichte ist ein eher ungenauer Prädiktor für zukünftige Frakturen, da sie eine geringe Sensitivität aufweist und zudem weitere Risikofaktoren (frühere Knochenbrüche oder Stürze, Alter) nicht berücksichtigt werden. Auch die Größe (vor allem der Durchmesser) des Knochens geht nicht in die Bewertung ein.</p> <p>Aus diesen Gründen hat die WHO auf Basis verschiedener populationsbasierter Studien in Europa, Australien, Nordamerika und Asien ein Fraktur-Assessment-Tool entwickelt, in dem verschiedene klinische Risikofaktoren zur Bewertung des Frakturrisikos herangezogen werden. Diese Faktoren sind bisher nicht in einer osteoporotischen, mithin Hochrisikopopulation untersucht worden.</p> <p>Zielsetzung: – Überprüfung des Zusammenhangs zwischen Knochenmasse, Knochengröße, Gewicht, Körpergröße, Alter, vorherigen Frakturen bei geringer Gewalteinwirkung und Frakturrisiko bei Männern und Frauen unterschiedlichen Alters in einer überwiesenen, osteoporotischen Population</p> <p>Methodik/Design: – Analyse der Daten einer Schwedischen Kohorte osteoporotischer Patienten</p> <p>Patienten/Fallzahl: – 5.701 Frauen und 1.376 Männer (38.084 Patientenjahre, mittleres Follow-Up 5,4 Jahre)</p> <p>Ergebnisse: – Bei 666 Frauen und 106 Männern kam es zu validierten Frakturen bei geringer Gewalteinwirkung – Knochendichte und geschätzte volumetrische Knochendichte waren gute unabhängige Prädiktoren für Frakturen bei Männern und Frauen; die Knochengröße hatte keinen prädiktiven Wert.</p> <p>Schlussfolgerungen:</p>

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
	<p>In einer großen osteoporotischen Population konnte gezeigt werden, dass Alter, Knochendichte und vorherige Frakturen unabhängige Prädiktoren für zukünftige Frakturen bei niedriger Gewalteinwirkung sind. Die Resultate stützen die aktuellen Überlegungen hin zu einer multivariaten Analyse zur Abschätzung zukünftiger Frakturrisiken.</p>
<p>Marshall et al. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. BMJ 1996;312:1254-59. [105]</p>	<p>Einleitung: Osteoporose ist aufgrund der schwerwiegenden Konsequenzen für den Patienten und das Gesundheitssystem im Falle eines Knochenbruchs ein Problem in der Gesundheitsversorgung. Die WHO geht davon aus, dass rund 30% der (postmenopausalen) Frauen über 50 unter Osteoporose leiden. Hüftfrakturen sind dabei die kostenintensivsten Folgen der Osteoporose: in den USA verursachten sie im Jahr 1990 Kosten von rund 5 Milliarden US Dollar. Eine Prävention osteoporotischer Frakturen ist daher von entscheidender Bedeutung. Die Messung der Knochendichte wird als eine mögliche Methode zur Identifizierung von Patienten mit hohem Frakturrisiko diskutiert.</p> <p>Zielsetzung: – Klärung der Frage, ob eine Messung der Knochendichte bei Frauen in der Lage ist, zukünftige Frakturen vorherzusagen.</p> <p>Methodik/Design: – Metaanalyse prospektiver Kohortenstudien, die zwischen 1985 und Ende 1994 publiziert wurden und Daten zur Knochendichte bei Baseline sowie Angaben zu Frakturen im weiteren Verlauf enthielten. Zum Vergleich wurden zwischen 1990 und 1994 publizierte Fallkontrollstudien zu Hüftfrakturen betrachtet. – Bestimmung des relativen Risikos einer Fraktur pro Standardabweichung der Knochendichteverminderung vom altersadjustierten Mittelwert.</p> <p>Patienten/Fallzahl: – 11 unabhängige Studienpopulationen mit rund 90.000 Personenjahren Beobachtungszeit und mehr als 2.000 Frakturen.</p> <p>Ergebnisse: – Alle Messpunkte waren vergleichbar prädiktiv für einen Knochendichteverlust (RR: 1,5 [95%-KI: 1,4 bis 1,6]) mit folgenden Ausnahmen: Messung der Wirbelsäule zur Vorhersage von Wirbelkörperfrakturen (RR: 2,3 [95%-KI: 1,9 bis 2,8]), Messung der Hüfte zur Vorhersage von Hüftfrakturen (RR: 2,6 [95%-KI: 2,0 bis 3,5]). – Die Ergebnisse stimmen mit denen der Fallkontrollstudien überein</p> <p>Schlussfolgerungen: Die Messung der Knochendichte ermöglicht die Abschätzung des zukünftigen Frakturrisikos, ist jedoch nicht in der Lage, die zukünftig betroffenen Personen zu identifizieren. Ein Screening-Programm für Osteoporose mittels Knochendichte-Bestimmung bei postmenopausalen Frauen wird nicht empfohlen.</p>
<p>Nguyen et al. Risk Factors for Fracture in Nonosteoporotic Men and Women. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:</p>	<p>Einleitung: Bisherige Studien haben in der Regel den Fokus auf die Rolle der Knochendichte für die Fraktur-Vorhersage gelegt. Jedoch ist in den letzten Jahren klar geworden, dass ungefähr die Hälfte aller Frakturen bei Individuen ohne Osteoporose auftreten. Bisher ist nicht bekannt, welche Faktoren mit dem Auftreten von Frakturen bei nicht-osteoporotischen (älteren) Menschen assoziiert sind.</p>

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
955–962. [106]	<p>Zielsetzung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Analyse des Zusammenhangs zwischen Risikofaktoren, die mit einem Sturz zusammenhängen, und dem Frakturrisiko bei Männern und Frauen ohne Osteoporose.</li> </ul> <p>Methodik/Design:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Substudie einer laufenden prospektiven populationsbasierten Kohortenstudie (Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study) in Dubbo, Australien</li> <li>– Erfasste Risikofaktoren: Knochendichte-Messung am Oberschenkelhals bei Baseline, Stürze in der Vorgeschichte, Haltungsstabilität und Stärke des Quadriceps</li> <li>– Prospektive Identifizierung der atraumatischen Frakturen durch den Bericht des Radiologen</li> </ul> <p>Patienten/Fallzahl:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– 924 Frauen und 723 Männer <math>\geq 60</math> Jahre ohne Osteoporose (t-Score <math>&gt; 2,5</math>) bei Baseline</li> </ul> <p>Ergebnisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Das Follow-Up betrug bis zu 15 Jahre, innerhalb dieses Zeitraums kam es bei 221 Frauen und 105 Männern zu einer Fraktur.</li> <li>– Bei Frauen wurden als unabhängige Risikofaktoren Alter/SD, Haltungsschwankungen/SD, Knochendichte am Oberschenkelhals/SD, Stürze innerhalb der vorhergehenden 12 Monate und Frakturen in der Vorgeschichte identifiziert</li> <li>– Bei Männern wurden als unabhängige Risikofaktoren Alter/SD, Haltungsschwankungen/SD, Knochendichte am Oberschenkelhals/SD und Stürze innerhalb der vorhergehenden 12 Monate identifiziert</li> <li>– Die Exposition gegenüber einem dieser Risikofaktoren konnte 49% (Frauen) bzw. 39% (Männer) der Frakturen in dieser Population erklären.</li> </ul> <p>Schlussfolgerungen:</p> <p>Bei nicht-osteoporotischen älteren Patienten ist die Kombination aus geringer Knochendichte, fortschreitendem Alter, Stürzen innerhalb der vorhergehenden 12 Monate und Frakturen in der Vorgeschichte in der Lage, die Subgruppe der Patienten mit einem hohen Frakturrisiko zu identifizieren.</p>
<p>Van der Klift et al. Risk Factors for Incident Vertebral Fractures in Men and Women: The Rotterdam Study. J Bone Miner Res 2004;19:1172–1180. [107]</p>	<p>Einleitung:</p> <p>Wirbelfrakturen treten im Rahmen einer Osteoporose häufig auf, sie sind mit erhöhter Morbidität und Mortalität assoziiert. Im Gegensatz zur Situation bei Hüftfrakturen sind die Risikofaktoren für Wirbelfrakturen nicht intensiv untersucht worden, lediglich geringe Knochendichte und prävalente Wirbelfrakturen sind bisher bekannt.</p> <p>Zielsetzung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Analyse weiterer möglicher Risikofaktoren für inzidente Wirbelfrakturen bei älteren Patienten.</li> </ul> <p>Methodik/Design:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Analyse auf Basis einer großen prospektiven, populationsbasierten Kohortenstudie mit Teilnehmern <math>\geq 55</math> Jahren in Rotterdam</li> </ul>

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
	<p>– Scoring von Röntgenbildern der Wirbelsäule (McCloskey-Kanis Methode); Vergleich der Röntgenbilder von Baseline mit denen bei Auftreten einer Wirbelfraktur</p> <p>Patienten/Fallzahl:</p> <p>– Teilnehmer mit Röntgenbildern der Wirbelsäule zu Baseline und rund 6,3 Jahre später</p> <p>Ergebnisse:</p> <p>– Geringe Knochendichte und prävalente Wirbelfrakturen sind bei Männern und Frauen starke Risikofaktoren für inzidente Wirbelfrakturen</p> <p>– Bei Frauen waren darüber hinaus Alter, Menopause <math>\leq 45</math> Jahre, Rauchen und Nutzung einer Gehhilfe unabhängige Risikofaktoren</p> <p>– Bei Männern waren lediglich Nichtwirbelkörperfrakturen in der Vorgeschichte ein zusätzlicher unabhängiger Risikofaktor</p> <p>Schlussfolgerungen:</p> <p>Neben geringer Knochendichte und prävalenten Wirbelfrakturen sind bei Männern Nichtwirbelkörperfrakturen in der Vorgeschichte mit einem erhöhten Risiko für Wirbelfrakturen assoziiert. Bei Frauen kommen Alter, frühe Menopause, Rauchen und Nutzung einer Gehhilfe hinzu.</p>
<p>AUC=Fläche unter der Kurve, BMD=Knochenmineraldichte, DEXA=Dual-Röntgen-Absorptiometrie, FRAX=Fracture Risk Assessment Tool, HBV=Hepatitis-B-Virus, HIV=Humanes Immundefizienzvirus, KI=Konfidenzintervall, RR=Relatives Risiko, SD=Standardabweichung, TDF=Tenofoviridisoproxil, WHO=World Health Organization</p>	

#### 4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

##### GS-US-320-0108

A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tenofovir Alafenamide (TAF) 25 mg QD versus Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) 300 mg QD for the Treatment of HBsAg-Negative, Chronic Hepatitis B

Quellen:

- Studienbericht [26]
- Registereinträge [46-50]
- Publikationen [56]
- Zusatzdokumente [108]

**GS-US-320-0110**

A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tenofovir Alafenamide (TAF) 25 mg QD Versus Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) 300 mg QD for the Treatment of HBeAg-Positive, Chronic Hepatitis B

*Quellen:*

- Studienbericht [25]
- Registereinträge [51-55]
- Publikationen [57]
- Zusatzdokumente [109]

**4.7 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 (Tenofoviralafenamid). Stand der Information: Januar 2017.
- [2] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des G-BA. In Kraft getreten am: 20. Januar 2017.
- [3] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2016-B-056. Tenofoviralafenamid(fumarat) zur Behandlung der chronischen Hepatitis B. 21.07.2016.
- [4] 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.
- [5] Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2016 Jan;63(1):261-83.
- [6] European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *Journal of hepatology*. 2012 Jul;57(1):167-85.
- [7] World Health Organization (WHO). Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. 2015.
- [8] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation. Baraclude® 0,5 mg/1 mg Filmtabletten. Stand: April 2016.
- [9] IMS Health GmbH. IMS Pharmascope HBV Market 02/2016. 2016.
- [10] Hermans LE, Svicher V, Pas SD, Salpini R, Alvarez M, Ben Ari Z, et al. Combined Analysis of the Prevalence of Drug-Resistant Hepatitis B Virus in Antiviral Therapy-Experienced Patients in Europe (CAPRE). *The Journal of infectious diseases*. 2016 Jan 1;213(1):39-48.

- [11] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation. Baraclude® 0,05 mg/ml Lösung. Stand: April 2016.
- [12] Müller C. Therapie der chronischen Hepatitis B: Resistenzmechanismen gegen Hemmer der HBV-Polymerase. J Gastroenterol Hepatol Erkr. 2009;7(4):7-10.
- [13] Zoulim F, Durantel D. Antiviral therapies and prospects for a cure of chronic hepatitis B. Cold Spring Harbor perspectives in medicine. 2015 Apr;5(4).
- [14] Bundesministerium der Justiz. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AMNutzenv). Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 2 des Gesetzes vom 27. März 2014 (BGBl. I S. 261) geändert worden ist. 2014.
- [15] Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das durch Artikel 2 Absatz 12 des Gesetzes vom 17. Februar 2016 (BGBl. I S. 203) geändert worden ist. § 130 Rabatte der pharmazeutischen Unternehmer. 2016.
- [16] European Medicines Agency. Guideline on the clinical evaluation of medicinal products intended for treatment of Hepatitis B 2006. Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003462.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003462.pdf).
- [17] Brockhaus AC, Bender R, Skipka G. Das Peto Odds Ratio als eigenständiges Effektmaß: Herleitung und Anwendbarkeit. GMDS 2015: 60. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie e. V. (GMDS). DocAbstr. 012. 2015.
- [18] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden Version 4.2 vom 22. April 2015.
- [19] Lange S, Kaiser T, Beatrice-Schüler Y, Skipka G, Vervölgyi V, Wieseler B. Bewertung der klinischen Relevanz bei der Nutzenbewertung. Ein formalisiertes Vorgehen zur Bewertung der Relevanz von Gruppenunterschieden auf Skalen. IQWiG im Dialog. 2010.
- [20] Andersson KL, Chung RT. Monitoring during and after antiviral therapy for hepatitis B. Hepatology. 2009 May;49(5 Suppl):S166-73.
- [21] Tang CM, Yau TO, Yu J. Management of chronic hepatitis B infection: current treatment guidelines, challenges, and new developments. World journal of gastroenterology. 2014 May 28;20(20):6262-78.
- [22] Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. Jama. 2006 Jan 4;295(1):65-73.
- [23] Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ, et al. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. Gastroenterology. 2006 Mar;130(3):678-86.
- [24] Mommeja-Marin H, Mondou E, Blum MR, Rousseau F. Serum HBV DNA as a marker of efficacy during therapy for chronic HBV infection: analysis and review of the literature. Hepatology. 2003 Jun;37(6):1309-19.
- [25] Gilead Sciences Inc. A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tenofovir Alafenamide (TAF) 25 mg QD versus Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) 300 mg QD for the Treatment of HBsAg Positive,

- Chronic Hepatitis B- Interim Week 48 - Clinical Study Report. GS-US-320-0110. Report Date: 21 November 2015.
- [26] Gilead Sciences Inc. A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tenofovir Alafenamide (TAF) 25 mg QD versus Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) 300 mg QD for the Treatment of HBeAg-Negative, Chronic Hepatitis B- Interim Week 48 Clinical Study Report. GS-US-320-0108. Report Date: 30 November 2015.
- [27] Kim EJ, Yeon JE, Kwon OS, Lee HN, Shin SK, Kang SH, et al. Rapid Alanine Aminotransferase Normalization with Entecavir and Hepatocellular Carcinoma in Hepatitis B Virus-Associated Cirrhosis. *Digestive diseases and sciences*. 2016 Dec 29.
- [28] Orr JG, Thomas R, Stow D, Matthews F, Hanratty B, Jones DEJ, et al. ELEVEN-YEAR MORTALITY AND REFERRAL PRACTICES ASSOCIATED WITH ABNORMAL ALANINE AMINOTRANSFERASE (ALT) RESULTS. *EASL LiverTree™*. 2016.
- [29] Yang HI, Lu SN, Liaw YF, You SL, Sun CA, Wang LY, et al. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *The New England journal of medicine*. 2002 Jul 18;347(3):168-74.
- [30] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Viread® 33 mg/g Granulat (Tenofovidisoproxil). Stand der Information: September 2016.
- [31] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation. Viread® 245 mg Filmtabletten. Stand: September 2016.
- [32] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation. Hepsera® 10 mg Tabletten. Stand: März 2014.
- [33] Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of internal medicine*. 2009 May 5;150(9):604-12.
- [34] Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney international, Suppl.* 2013;3(1):1-150.
- [35] Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010 Jun 12;375(9731):2073-81.
- [36] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Belatacept – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 330. 13. Oktober 2015.
- [37] Byrne DD, Newcomb CW, Carbonari DM, Nezamzadeh MS, Leidl KB, Herlim M, et al. Risk of hip fracture associated with untreated and treated chronic hepatitis B virus infection. *Journal of hepatology*. 2014 Aug;61(2):210-8.
- [38] Blake GM, Fogelman I. The role of DXA bone density scans in the diagnosis and treatment of osteoporosis. *Postgraduate medical journal*. 2007 Aug;83(982):509-17.
- [39] Dachverband Osteologie e.V. Leitlinie des Dachverbands der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. DVO Leitlinie Osteoporose 2014. Kurzfassung und Langfassung. 2014.
- [40] Bartl R. Knochendichtemessung. 2015. URL: <http://www.osd-ev.org/osteoporose/knochendichtemessung/index.php> (aufgerufen am: 08.04.2016).
- [41] Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European*

- Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 2014 Oct;25(10).
- [42] Krege JH, Wan X, Lentle BC, Berger C, Langsetmo L, Adachi JD, et al. Fracture risk prediction: importance of age, BMD and spine fracture status. *BoneKEY reports*. 2013;2:404.
- [43] Krueger KP, Berger BA, Felkey B. Medication adherence and persistence: a comprehensive review. *Advances in therapy*. 2005 Jul-Aug;22(4):313-56.
- [44] Lieveld FI, van Vlerken LG, Siersema PD, van Erpecum KJ. Patient adherence to antiviral treatment for chronic hepatitis B and C: a systematic review. *Annals of hepatology*. 2013 May-Jun;12(3):380-91.
- [45] Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *Bmj*. 2003 Sep 6;327(7414):557-60.
- [46] ClinicalTrials.gov. NCT01940341 - Titel: Tenofovir Alafenamide Versus Tenofovir Disoproxil Fumarate for Treatment of Hepatitis B e Antigen-Negative Hepatitis B. 2016. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01940341> (aufgerufen am: 19.01.2017).
- [47] EU-CTR. 2013-000626-63 - Titel: A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tenofovir Alafenamide (TAF) 25 mg QD versus Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) 300 mg QD for the Treatment of HBeAg. 2016. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2013-000626-63](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000626-63) (aufgerufen am: 19.01.2017).
- [48] ICTRP. NCT01940341 - Titel: Tenofovir Alafenamide Versus Tenofovir Disoproxil Fumarate for Treatment of Hepatitis B e Antigen-Negative Hepatitis B. 2016. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01940341> (aufgerufen am: 19.01.2017).
- [49] ICTRP. CTRI/2014/01/004317 - Titel: Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tenofovir Alafenamide (TAF) 25 mg QD versus Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) 300 mg QD for the Treatment of HBeAg-Negative, Chronic Hepatitis B. 2016. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2014/01/004317> (aufgerufen am: 19.01.2017).
- [50] PharmNet.Bund. 2013-000626-63 - Titel: A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tenofovir Alafenamide (TAF) 25 mg QD versus Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) 300 mg QD for the Treatment of HBeAg-Negative, Chronic Hepatitis B. 2016. URL: [https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=10&docId=2&\\_changebranch=true](https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=10&docId=2&_changebranch=true) (aufgerufen am: 19.01.2017).
- [51] ClinicalTrials.gov. NCT01940471 - Titel: Tenofovir Alafenamide Versus Tenofovir Disoproxil Fumarate for Treatment of Hepatitis B e Antigen-Positive Hepatitis B. 2016. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01940471> (aufgerufen am: 19.01.2017).
- [52] EU-CTR. 2013-000636-10 - Titel: A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tenofovir Alafenamide (TAF) 25 mg QD versus Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) 300 mg QD for the Treatment of HBeAg. 2016. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2013-000636-10](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000636-10) (aufgerufen am: 19.01.2017).
- [53] ICTRP. CTRI/2014/01/004329 - Titel: Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tenofovir Alafenamide (TAF) 25 mg. 2016. URL:

- <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2014/01/004329> (aufgerufen am: 19.01.2017).
- [54] ICTRP. NCT01940471 - Titel: Tenofovir Alafenamide Versus Tenofovir Disoproxil Fumarate for Treatment of Hepatitis B e Antigen-Positive Hepatitis B. 2016. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01940471> (aufgerufen am: 19.01.2017).
- [55] PharmNet.Bund. 2013-000636-10 - Titel: A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tenofovir Alafenamide (TAF) 25 mg QD versus Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) 300 mg QD for the Treatment of HBeAg Positive, Chronic Hepatitis B. 2016. URL: [https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=10&docId=1&\\_changebranch=true](https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=10&docId=1&_changebranch=true) (aufgerufen am: 19.01.2017).
- [56] Buti M, Gane E, Seto WK, Chan HLY, Chuang W-L, Stepanova T, 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.
- [57] Chan HL, Fung S, Seto WK, Chuang W-L, Chen C-Y, Kim HJ, 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.
- [58] Robert-Koch-Institut. SurvStat@RKI 2.0 - HBV nach Alter und Geschlecht 2001 bis 2016. 2016.
- [59] Fischer C, Mauss S, Zehnter E, Bokemeyer B, Heyne R, Huppe D. [Epidemiology and clinical characteristics of patients with chronic hepatitis B (CHB) in Germany - results of a nationwide cross-sectional study]. *Zeitschrift für Gastroenterologie.* 2012 Jan;50(1):22-9.
- [60] Poethko-Müller C, Zimmermann R, Hamouda O, Faber M, Stark K, Ross RS, et al. [Epidemiology of hepatitis A, B, and C among adults in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz.* 2013 May;56(5-6):707-15.
- [61] Yuen MF, Ahn SH, Chen DS, Chen PJ, Dusheiko GM, Hou JL, et al. Chronic Hepatitis B Virus Infection: Disease Revisit and Management Recommendations. *Journal of clinical gastroenterology.* 2016 Apr;50(4):286-94.
- [62] Ha NB, Ha NB, Garcia RT, Trinh HN, Vu AA, Nguyen HA, et al. Renal dysfunction in chronic hepatitis B patients treated with adefovir dipivoxil. *Hepatology.* 2009 Sep;50(3):727-34.
- [63] Lai KN, Li PK, Lui SF, Au TC, Tam JS, Tong KL, et al. Membranous nephropathy related to hepatitis B virus in adults. *The New England journal of medicine.* 1991 May 23;324(21):1457-63.
- [64] Fabrizi F, Messa P, Martin P. Hepatitis B virus infection and the dialysis patient. *Seminars in dialysis.* 2008 Sep-Oct;21(5):440-6.
- [65] Deray G, Buti M, Gane E, Jia J-D, Chan HLY, Craxi A, et al. Hepatitis B Virus Infection and the Kidney: Renal Abnormalities in HBV Patients, Antiviral Drugs Handling, and Specific Follow-Up. Hindawi Publishing Corporation *Advances in Hepatology.* 2015; Article ID 596829.
- [66] Lai KN, Lai FM. Clinical features and the natural course of hepatitis B virus-related glomerulopathy in adults. *Kidney international Supplement.* 1991 Dec;35:S40-5.

- [67] Johnson RJ, Couser WG. Hepatitis B infection and renal disease: clinical, immunopathogenetic and therapeutic considerations. *Kidney international*. 1990 Feb;37(2):663-76.
- [68] Amet S, Bronowicki JP, Thabut D, Zoulim F, Bourliere M, Mathurin P, et al. Prevalence of renal abnormalities in chronic HBV infection: the HARPE study. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2015 Jan;35(1):148-55.
- [69] Nan Y, Hong S, Niu X, Li W, Zhao S, Wang R, et al. Telbivudine protects against renal impairment in patients with chronic hepatitis B infection. *Future Virol*. 2016;11(3).
- [70] Marcellin P, Gane E, Buti M, Afdhal N, Sievert W, Jacobson IM, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet*. 2013 Feb 9;381(9865):468-75.
- [71] Wong VW, Chan HL. Chronic hepatitis B: a treatment update. *Seminars in liver disease*. 2013 May;33(2):122-9.
- [72] Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31-41.
- [73] Grams ME, Sang Y, Ballew SH, Gansevoort RT, Kimm H, Kovesdy CP, et al. A Meta-analysis of the Association of Estimated GFR, Albuminuria, Age, Race, and Sex With Acute Kidney Injury. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2015 Oct;66(4):591-601.
- [74] Vukobrat-Bijedic Z, Husic-Selimovic A, Mehinovic L, Junuzovic D, Bijedic N, Sofic A, et al. Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) Values as Predictor of Renal Insufficiency in Advanced Stages of Liver Diseases with Different Etiology. *Medical archives*. 2014 Jun;68(3):159-62.
- [75] Coresh J, Turin TC, Matsushita K, Sang Y, Ballew SH, Appel LJ, et al. Decline in estimated glomerular filtration rate and subsequent risk of end-stage renal disease and mortality. *Jama*. 2014 Jun 25;311(24):2518-31.
- [76] Inker LA, Lambers Heerspink HJ, Mondal H, Schmid CH, Tighiouart H, Noubary F, et al. GFR decline as an alternative end point to kidney failure in clinical trials: a meta-analysis of treatment effects from 37 randomized trials. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2014 Dec;64(6):848-59.
- [77] Turin TC, Coresh J, Tonelli M, Stevens PE, de Jong PE, Farmer CK, et al. One-year change in kidney function is associated with an increased mortality risk. *American journal of nephrology*. 2012;36(1):41-9.
- [78] Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, van der Velde M, Woodward M, Levey AS, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with mortality and end-stage renal disease. A collaborative meta-analysis of kidney disease population cohorts. *Kidney international*. 2011 Jun;79(12):1331-40.
- [79] Gansevoort RT, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, et al. Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes. A collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts. *Kidney international*. 2011 Jul;80(1):93-104.
- [80] Perkins RM, Bucaloiu ID, Kirchner HL, Ashouian N, Hartle JE, Yahya T. GFR decline and mortality risk among patients with chronic kidney disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2011 Aug;6(8):1879-86.

- [81] van der Velde M, Matsushita K, Coresh J, Astor BC, Woodward M, Levey A, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney international*. 2011 Jun;79(12):1341-52.
- [82] Al-Aly Z, Zeringue A, Fu J, Rauchman MI, McDonald JR, El-Achkar TM, et al. Rate of kidney function decline associates with mortality. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2010 Nov;21(11):1961-9.
- [83] Matsushita K, Selvin E, Bash LD, Franceschini N, Astor BC, Coresh J. Change in estimated GFR associates with coronary heart disease and mortality. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2009 Dec;20(12):2617-24.
- [84] Shlipak MG, Katz R, Kestenbaum B, Siscovick D, Fried L, Newman A, et al. Rapid decline of kidney function increases cardiovascular risk in the elderly. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2009 Dec;20(12):2625-30.
- [85] Rifkin DE, Shlipak MG, Katz R, Fried LF, Siscovick D, Chonchol M, et al. Rapid kidney function decline and mortality risk in older adults. *Archives of internal medicine*. 2008 Nov 10;168(20):2212-8.
- [86] Ishani A, Grandits GA, Grimm RH, Svendsen KH, Collins AJ, Prineas RJ, et al. Association of single measurements of dipstick proteinuria, estimated glomerular filtration rate, and hematocrit with 25-year incidence of end-stage renal disease in the multiple risk factor intervention trial. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2006 May;17(5):1444-52.
- [87] Gorodetskaya I, Zenios S, McCulloch CE, Bostrom A, Hsu CY, Bindman AB, et al. Health-related quality of life and estimates of utility in chronic kidney disease. *Kidney international*. 2005 Dec;68(6):2801-8.
- [88] Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *The New England journal of medicine*. 2004 Sep 23;351(13):1296-305.
- [89] Chow FY, Briganti EM, Kerr PG, Chadban SJ, Zimmet PZ, Atkins RC. Health-related quality of life in Australian adults with renal insufficiency: a population-based study. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2003 Mar;41(3):596-604.
- [90] Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culeton B, Hamm LL, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertension*. 2003 Nov;42(5):1050-65.
- [91] Kasonde M, Niska RW, Rose C, Henderson FL, Segolodi TM, Turner K, et al. Bone mineral density changes among HIV-uninfected young adults in a randomised trial of pre-exposure prophylaxis with tenofovir-emtricitabine or placebo in Botswana. *PloS one*. 2014;9(3):e90111.
- [92] Ringe JD, Dreher R, Genth E. Qualitätssicherung in der Rheumatologie. 3.35 Osteoporose. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V. Kommission für Qualitätssicherung; 2008.
- [93] Jensky NE, Hyder JA, Allison MA, Wong N, Aboyans V, Blumenthal RS, et al. The association of bone density and calcified atherosclerosis is stronger in women without dyslipidemia: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2011 Nov;26(11):2702-9.

- [94] Shen C, Deng J, Zhou R, Chen J, Fan S, Li Z, et al. Relation between bone mineral density, bone loss and the risk of cardiovascular disease in a Chinese cohort. *The American journal of cardiology*. 2012 Oct 15;110(8):1138-42.
- [95] Sennerby U, Melhus H, Gedeberg R, Byberg L, Garmo H, Ahlbom A, et al. Cardiovascular diseases and risk of hip fracture. *Jama*. 2009 Oct 21;302(15):1666-73.
- [96] Tankó LB, Christiansen C, Cox DA, Geiger MJ, McNabb MA, Cummings SR. Relationship between osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal women. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2005 Nov;20(11):1912-20.
- [97] Schiefke I, Fach A, Wiedmann M, Aretin AV, Schenker E, Borte G, et al. Reduced bone mineral density and altered bone turnover markers in patients with non-cirrhotic chronic hepatitis B or C infection. *World journal of gastroenterology*. 2005 Mar 28;11(12):1843-7.
- [98] Yakar S, Rosen CJ, Beamer WG, Ackert-Bicknell CL, Wu Y, Liu JL, et al. Circulating levels of IGF-1 directly regulate bone growth and density. *The Journal of clinical investigation*. 2002 Sep;110(6):771-81.
- [99] Gill US, Zissimopoulos A, Al-Shamma S, Burke K, McPhail MJ, Barr DA, et al. Assessment of bone mineral density in tenofovir-treated patients with chronic hepatitis B: can the fracture risk assessment tool identify those at greatest risk? *The Journal of infectious diseases*. 2015 Feb 1;211(3):374-82.
- [100] Fung S, Kwan P, Fabri M, Horban A, Pelemis M, Hann HW, et al. Randomized comparison of tenofovir disoproxil fumarate vs emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2014 Apr;146(4):980-8.
- [101] Gilead Sciences Inc. Viread® - Highlights of prescribing information. Stand: Februar 2016.
- [102] Bagger YZ, Tanko LB, Alexandersen P, Hansen HB, Qin G, Christiansen C. The long-term predictive value of bone mineral density measurements for fracture risk is independent of the site of measurement and the age at diagnosis: results from the Prospective Epidemiological Risk Factors study. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2006;17(3):471-7.
- [103] Cummings SR, Cawthon PM, Ensrud KE, Cauley JA, Fink HA, Orwoll ES, et al. BMD and risk of hip and nonvertebral fractures in older men: a prospective study and comparison with older women. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2006 Oct;21(10):1550-6.
- [104] Eklund F, Nordstrom A, Bjornstig U, Nordstrom P. Bone mass, size and previous fractures as predictors of prospective fractures in an osteoporotic referral population. *Bone*. 2009 Oct;45(4):808-13.
- [105] Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *Bmj*. 1996 May 18;312(7041):1254-9.
- [106] Nguyen ND, Eisman JA, Center JR, Nguyen TV. Risk factors for fracture in nonosteoporotic men and women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007 Mar;92(3):955-62.

- [107] van der Klift M, de Laet CE, McCloskey EV, Johnell O, Kanis JA, Hofman A, et al. Risk factors for incident vertebral fractures in men and women: the Rotterdam Study. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2004 Jul;19(7):1172-80.
- [108] Gilead Sciences Inc. Study GS-US-320-0108 (Week 96 Analysis). Zusatzdokumente. A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tenofovir Alafenamide (TAF) 25 mg QD versus Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) 300 mg QD for the Treatment of HBeAg-Negative, Chronic Hepatitis B. 2016.
- [109] Gilead Sciences Inc. Study GS-US-320-0110 (Week 72 Analysis). Zusatzdokumente. A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tenofovir Alafenamide (TAF) 25 mg QD versus Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) 300 mg QD for the Treatment of HBeAg Positive, Chronic Hepatitis B. 2016.
- [110] Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *Journal of the Medical Library Association : JMLA*. 2006 Oct;94(4):451-5.

**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010	
<b>Zeitsegment</b>	1980 to 2010 week 50	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>19</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

<sup>19</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

**Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel****Anhang 4-A1-1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Population der oral antiviral nicht-vorbehandelten und oral antiviral vorbehandelten Erwachsenen**

<b>Datenbankname</b>	EMBASE Classic+EMBASE
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid
<b>Datum der Suche</b>	18. Januar 2017
<b>Zeitsegment</b>	1947 bis 2017, 17. Januar
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity [110]

Tabelle 4-120: Ovid: Suchstrategie EMBASE Classic+EMBASE 1947 bis heute: 17. Januar 2017

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Hepatitis B virus/ or exp hepatitis B/ or hepatitis b*.mp.	141.025
2	hbv*.mp.	54.758
3	1 or 2	146.668
4	exp tenofovir alafenamide/ or tenofovir* alafenamid*.mp.	318
5	(GS-7340* or GS7340* or TAF*).mp.	7.039
6	379270-37-8.rn.	212
7	4 or 5 or 6	7.210
8	3 and 7	125
9	random:.tw. or placebo:.mp. or double-blind:.tw.	1.425.243
10	8 and 9	33

<b>Datenbankname</b>	Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Ovid MEDLINE(R)
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid
<b>Datum der Suche</b>	18. Januar 2017
<b>Zeitsegment</b>	1946 to present
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity [110]

Tabelle 4-121: Ovid: Suchstrategie Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1946 bis heute: 18. Januar 2017

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Hepatitis B virus/ or exp Hepatitis B/ or hepatitis b*.mp.	96.724
2	hbv*.mp.	38.324
3	1 or 2	99.532
4	tenofovir* alafenamid*.mp.	99
5	(GS-7340* or GS7340* or TAF*).mp.	5.678
6	379270-37-8.mp. or 379270-37-8.rm.	0
7	4 or 5 or 6	5.718
8	3 and 7	32
9	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.	856.276
10	8 and 9	6

<b>Datenbankname</b>	Cochrane EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid
<b>Datum der Suche</b>	18. Januar 2017
<b>Zeitsegment</b>	1991 bis November 2016
<b>Suchfilter</b>	kein Filter

Tabelle 4-122: Ovid: Suchstrategie Cochrane 1991 bis November 2016: Suche am 18. Januar 2017

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Hepatitis B/ or hepatitis b*.mp. or exp Hepatitis B virus/	5.230
2	hbv*.mp.	2.226
3	1 or 2	5.451
4	tenofovir* alafenamid*.mp.	26
5	(GS-7340* or GS7340* or TAF*).mp.	188
6	379270-37-8.mp.	0
7	4 or 5 or 6	197
8	3 and 7	5

**Anhang 4-A1-2: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Population der oral antiviral nicht-vorbehandelten und oral antiviral vorbehandelten Jugendlichen (ab 12 Jahren, mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg)**

Die Suchstrategie und die resultierenden Trefferzahlen entsprechen Anhang 4-A1-1.

**Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010
<b>Suchstrategie</b>	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
<b>Treffer</b>	23

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel****Anhang 4-B1-1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Population der oral antiviral nicht-vorbehandelten und oral antiviral vorbehandelten Erwachsenen**

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced">https://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced</a>
<b>Datum der Suche</b>	18. Januar 2017
<b>Suchstrategie</b>	hepatitis b OR hbv [Condition] AND tenofovir alafenamide OR TAF [Intervention]
<b>Treffer</b>	12

**Studienregister** EU Clinical Trials Register  
**Internetadresse** <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>  
**Datum der Suche** 18. Januar 2017  
**Suchstrategie** ("tenofovir alafenamide" OR TAF OR "379270- 37- 8" OR "GS - 7340") AND ("hepatitis b" OR hbv)  
**Treffer** 5

**Studienregister** WHO-ICTRP  
**Internetadresse** <http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>  
**Datum der Suche** 18. Januar 2017  
**Suchstrategie** hepatitis b OR hbv [Condition]  
AND tenofovir alafenamide OR TAF OR GS-7340 [Intervention]  
AND ALL [Recruitment]  
**Treffer** 20

**Studienregister** PharmNet.Bund  
**Internetadresse** <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html>  
**Datum der Suche** 18. Januar 2017  
**Suchstrategie**

Suche nach:	<input type="text" value="tenofovir alafenamid?"/>	in	<input type="text" value="Active substance"/>
ODER	<input type="text" value="TAF?"/>	in	<input type="text" value="Active substance"/>
ODER	<input type="text" value="TAF?"/>	in	<input type="text" value="Textfelder"/>
ODER	<input type="text" value="TAF?"/>	in	<input type="text" value="Product name/code"/>
UND	<input type="text" value="hepatitis b?"/>	in	<input type="text" value="Medical condition"/>

**Treffer** 2

**Studienregister** PharmNet.Bund**Internetadresse** <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html>**Datum der Suche** 18. Januar 2017**Suchstrategie**

Suche nach:	<input type="text" value="tenofovir alafenamid?"/>	in	<input type="text" value="Active substance"/>
ODER	<input type="text" value="TAF?"/>	in	<input type="text" value="Active substance"/>
ODER	<input type="text" value="TAF?"/>	in	<input type="text" value="Textfelder"/>
ODER	<input type="text" value="TAF?"/>	in	<input type="text" value="Product name/code"/>
UND	<input type="text" value="hbv?"/>	in	<input type="text" value="Medical condition"/>

**Treffer** 0

**Anhang 4-B1-2: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Population der oral antiviral nicht-vorbehandelten und oral antiviral vorbehandelten Jugendlichen (ab 12 Jahren, mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg)**

Die Suchstrategie und die resultierenden Trefferzahlen entsprechen Anhang 4-B1-1.

**Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)**

*Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.*

**Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel****Anhang 4-C1-1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Population der oral antiviral nicht-vorbehandelten und oral antiviral vorbehandelten Erwachsenen**

Es wurden keine Publikationen anhand des Volltextes ausgeschlossen.

**Anhang 4-C1-2: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Population der oral antiviral nicht-vorbehandelten und oral antiviral vorbehandelten Jugendlichen (ab 12 Jahren, mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg)**

Es wurden keine Publikationen anhand des Volltextes ausgeschlossen.

**Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

#### Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### Anhang 4-D1-1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Population der oral antiviral nicht-vorbehandelten und oral antiviral vorbehandelten Erwachsenen

Tabelle 4-123: Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel – Erwachsene Patienten

Register	Trefferzahl entsprechend Anhang 4-B1-1	Ausgeschlossene Registereinträge Anhang 4-D1-1	Eingeschlossene Registereinträge Tabelle 4-9
Clinicaltrials.gov	12	10 (Laufende Nr. 1-10)	2
EU-CTR	5	3 (Laufende Nr. 11-13)	2
ICTRP	20	16 (Laufende Nr. 14-29)	4
PharmNet.Bund	2	0	2
Summe	$\Sigma=39$	$\Sigma=29$	$\Sigma=10$

Tabelle 4-124: Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel – Erwachsene Patienten

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
(1)	NCT02071082	Efficacy and Safety of E/C/F/TAF (Genvoya®) in HIV-1/Hepatitis B Co-infected Adults. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 19.01.2017]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02071082">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02071082</a>	A2 Falsche Intervention
(2)	NCT02296853	Pharmacokinetics of Tenofovir Alafenamide in Adults With Normal Hepatic Function and Severe Hepatic Impairment. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 19.01.2017]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02296853">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02296853</a>	A6 Studiendauer zu kurz

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(3)	NCT02556333	Safety and Efficacy of Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide as Part of Salvage Antiretroviral Regimens in Patients With Uncontrolled Viremia and Drug-Resistant HIV Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 19.01.2017]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02556333">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02556333</a>	A7 Keine Ergebnisse
(4)	NCT02836236	Tenofovir Alafenamide Versus Tenofovir Disoproxil Fumarate for Treatment of Hepatitis B e Antigen-Negative Hepatitis B (China). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 19.01.2017]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02836236">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02836236</a>	A7 Keine Ergebnisse
(5)	NCT02836249	Tenofovir Alafenamide Versus Tenofovir Disoproxil Fumarate for Treatment of Hepatitis B e Antigen-Positive Hepatitis B (China). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 19.01.2017]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02836249">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02836249</a>	A7 Keine Ergebnisse
(6)	NCT02862548	Efficacy and Safety of Tenofovir Alafenamide (TAF) Versus Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF)-Containing Regimens in Participants With Chronic Hepatitis B Virus (HBV) Infection and Stage 2 or Greater Chronic Kidney Disease Who Have Received a Liver Transplant. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 19.01.2017]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02862548">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02862548</a>	A7 Keine Ergebnisse
(7)	NCT02932150	Tenofovir Alafenamide (TAF) in Adolescents With Chronic Hepatitis B Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 19.01.2017]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02932150">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02932150</a>	A7 Keine Ergebnisse
(8)	NCT02957994	TAF Switch Study in Hepatitis B Mono-infection. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 19.01.2017]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02957994">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02957994</a>	A5 Falsches Studiendesign
(9)	NCT02979613	Efficacy and Safety of Switching From TDF to TAF in Adults With Chronic Hepatitis B Who Are Virologically Suppressed. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 19.01.2017]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02979613">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02979613</a>	A7 Keine Ergebnisse
(10)	NCT02995252	The HOPE Study: Characterizing Patients With Hepatitis B and C. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 19.01.2017]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02995252">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02995252</a>	A5 Falsches Studiendesign
EU-CTR			
(11)	2014-002673-11	A Phase 2/3, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of E/C/F/TAF in HIV-1 Infected Virologically Suppressed Adolescents. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 19.01.2017]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002673-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002673-11</a>	A1 Falsche Population
(12)	2015-004243-39	A randomised study of interferon-free treatment for recently acquired hepatitis C in people who inject drugs and people with HIV coinfection.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 19.01.2017]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004243-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004243-39</a>	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(13)	2016-000785-37	A Randomized, Double-Blind Evaluation of the Pharmacokinetics, Safety, and Antiviral Efficacy of Tenofovir Alafenamide (TAF) in Adolescents with Chronic Hepatitis B Virus Infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 19.01.2017]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000785-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000785-37</a>	A7 Keine Ergebnisse verfügbar
<b>ICTRP</b>			
(14)	ACTRN12611001206910	A Phase 1b Randomized, Open Label, Active-Controlled Study to Assess the Safety, Viral Kinetics and Anti-HBV Activity of GS-7340 in Treatment-Naive Adults with Chronic Hepatitis B (CHB) Infection. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 19.01.2017]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12611001206910">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12611001206910</a>	A6 Studiendauer zu kurz
(15)	ACTRN12616000129482	Adoptive Immunotherapy for Liver Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 19.01.2017]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616000129482">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616000129482</a>	A5 Falsches Studiendesign
(16)	ACTRN12616000898459	A Phase 2, Randomized, Open Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tenofovir Alafenamide (TAF) versus Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF)-containing Regimens in Subjects with Chronic Hepatitis B (HBV) Infection and Stage 2 or Greater Chronic Kidney Disease Who Have Received a Liver Transplant. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 19.01.2017]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616000898459">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616000898459</a>	A7 Keine Ergebnisse
(17)	ACTRN12616001260415	A study to evaluate safety and tolerability of GS -5801 in healthy subjects. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 19.01.2017]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616001260415">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616001260415</a>	A1 Falsche Population
(18)	ACTRN12616001375448	A study to evaluate safety and tolerability of GS -5801 in virologically suppressed patients with chronic hepatitis B. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 19.01.2017]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616001375448">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616001375448</a>	A2 Falsche Intervention
(19)	ACTRN12616001646437	Study in Healthy Volunteers to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and the Effect of Food on GS 9688. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 19.01.2017]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616001646437">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616001646437</a>	A1 Falsche Population
(20)	EUCTR2016-000785-37-Outside-EU/EEA	A study to understand the safety and effectiveness of a new drug called TAF for the treatment of long term hepatitis B infection in adolescents. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 19.01.2017]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000785-37-Outside-EU/EEA">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000785-37-Outside-EU/EEA</a>	A7 Keine Ergebnisse

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(21)	ISRCTN0562 8482	Dried blood spot testing in UK prisons. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 19.01.2017]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN05628482">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN05628482</a>	A2 Falsche Intervention
(22)	JPRN-UMIN000025378	Efficacy of a disease management program focused on acquisition of self-management skills in patients with chronic hepatitis B and C in China. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 19.01.2017]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025378">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025378</a>	A2 Falsche Intervention
(23)	NCT01671787	A Phase 1b Study Assessing GS-7340 in Treatment-Naive Adults With Chronic Hepatitis B. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 19.01.2017]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01671787">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01671787</a>	A6 Studiendauer zu kurz
(24)	NCT02071082	Efficacy and Safety of E/C/F/TAF (Genvoya®) in HIV-1/Hepatitis B Co-infected Adults. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 19.01.2017]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02071082">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02071082</a>	A2 Falsche Intervention
(25)	NCT02296853	Pharmacokinetics of Tenofovir Alafenamide in Adults With Normal Hepatic Function and Severe Hepatic Impairment. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 19.01.2017]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02296853">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02296853</a>	A6 Studiendauer zu kurz
(26)	NCT02556333	Safety and Efficacy of Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide as Part of Salvage Antiretroviral Regimens in Patients With Uncontrolled Viremia and Drug-Resistant HIV Infection. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 19.01.2017]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02556333">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02556333</a>	A7 Keine Ergebnisse
(27)	NCT02862548	Efficacy and Safety of Tenofovir Alafenamide (TAF) Versus Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF)-Containing Regimens in Participants With Chronic Hepatitis B Virus (HBV) Infection and Stage 2 or Greater Chronic Kidney Disease Who Have Received a Liver Transplant. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 19.01.2017]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02862548">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02862548</a>	A7 Keine Ergebnisse
(28)	NCT02979613	Efficacy and Safety of Switching From TDF to TAF in Adults With Chronic Hepatitis B Who Are Virologically Suppressed. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 19.01.2017]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02979613">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02979613</a>	A7 Keine Ergebnisse
(29)	NTR3974	Immunomodulatory effects of Inulin-type fructans in a hepatitis B vaccination study. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 19.01.2017]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR3974">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR3974</a>	A2 Falsche Intervention

### Anhang 4-D1-2: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Population der oral antiviral nicht-vorbehandelten und oral antiviral vorbehandelten Jugendlichen (ab 12 Jahren, mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg)

Tabelle 4-125: Übersicht der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel – Jugendliche Patienten

Register	Trefferzahl entsprechend Anhang 4-B1-2	Ausgeschlossene Registereinträge Anhang 4-D1-2	Eingeschlossene Registereinträge Tabelle 4-9
Clinicaltrials.gov	12	12 (Laufende Nr. 1-12)	0
EU-CTR	5	5 (Laufende Nr. 13-17)	0
ICTRP	20	20 (Laufende Nr. 18-37)	0
PharmNet.Bund	2	2 (Laufende Nr. 38-39)	0
Summe	Σ=39	Σ=39	Σ=0

Tabelle 4-126: Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche zum zu bewertenden Arzneimittel – Jugendliche Patienten

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
(1)	NCT01940341	Tenofovir Alafenamide Versus Tenofovir Disoproxil Fumarate for Treatment of Hepatitis B e Antigen-Negative Hepatitis B. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 19.01.2017]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01940341">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01940341</a>	A1 Falsche Population
(2)	NCT01940471	Tenofovir Alafenamide Versus Tenofovir Disoproxil Fumarate for Treatment of Hepatitis B e Antigen-Positive Hepatitis B. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 19.01.2017]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01940471">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01940471</a>	A1 Falsche Population
(3)	NCT02071082	Efficacy and Safety of E/C/F/TAF (Genvoya®) in HIV-1/Hepatitis B Co-infected Adults. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 19.01.2017]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02071082">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02071082</a>	A2 Falsche Intervention
(4)	NCT02296853	Pharmacokinetics of Tenofovir Alafenamide in Adults With Normal Hepatic Function and Severe Hepatic Impairment. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 19.01.2017]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02296853">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02296853</a>	A6 Studiendauer zu kurz
(5)	NCT02556333	Safety and Efficacy of Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide as Part of Salvage Antiretroviral Regimens in Patients With Uncontrolled Viremia and Drug-Resistant HIV Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 19.01.2017]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02556333">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02556333</a>	A7 Keine Ergebnisse
(6)	NCT02836236	Tenofovir Alafenamide Versus Tenofovir Disoproxil Fumarate for Treatment of Hepatitis B e Antigen-Negative Hepatitis B (China). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 19.01.2017]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02836236">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02836236</a>	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(7)	NCT02836249	Tenofovir Alafenamide Versus Tenofovir Disoproxil Fumarate for Treatment of Hepatitis B e Antigen-Positive Hepatitis B (China). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 19.01.2017]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02836249">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02836249</a>	A1 Falsche Population
(8)	NCT02862548	Efficacy and Safety of Tenofovir Alafenamide (TAF) Versus Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF)-Containing Regimens in Participants With Chronic Hepatitis B Virus (HBV) Infection and Stage 2 or Greater Chronic Kidney Disease Who Have Received a Liver Transplant. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 19.01.2017]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02862548">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02862548</a>	A1 Falsche Population
(9)	NCT02932150	Tenofovir Alafenamide (TAF) in Adolescents With Chronic Hepatitis B Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 19.01.2017]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02932150">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02932150</a>	A7 Keine Ergebnisse
(10)	NCT02957994	TAF Switch Study in Hepatitis B Mono-infection. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 19.01.2017]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02957994">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02957994</a>	A5 Falsches Studiendesign
(11)	NCT02979613	Efficacy and Safety of Switching From TDF to TAF in Adults With Chronic Hepatitis B Who Are Virologically Suppressed. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 19.01.2017]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02979613">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02979613</a>	A1 Falsche Population
(12)	NCT02995252	The HOPE Study: Characterizing Patients With Hepatitis B and C. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 19.01.2017]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02995252">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02995252</a>	A5 Falsches Studiendesign
EU-CTR			
(13)	2013-000626-63	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tenofovir Alafenamide (TAF) 25 mg QD versus Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) 300 mg QD for the Treatment of HBeAg.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 19.01.2017]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000626-63">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000626-63</a>	A1 Falsche Population
(14)	2013-000636-10	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tenofovir Alafenamide (TAF) 25 mg QD versus Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) 300 mg QD for the Treatment of HBeAg.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 19.01.2017]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000636-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000636-10</a>	A1 Falsche Population
(15)	2014-002673-11	A Phase 2/3, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of E/C/F/TAF in HIV-1 Infected Virologically Suppressed Adolescents. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 19.01.2017]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002673-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002673-11</a>	A1 Falsche Population
(16)	2015-004243-39	A randomised study of interferon-free treatment for recently acquired hepatitis C in people who inject drugs and people with HIV coinfection.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 19.01.2017]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004243-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004243-39</a>	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(17)	2016-000785-37	A Randomized, Double-Blind Evaluation of the Pharmacokinetics, Safety, and Antiviral Efficacy of Tenofovir Alafenamide (TAF) in Adolescents with Chronic Hepatitis B Virus Infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 19.01.2017]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000785-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000785-37</a>	A7 Keine Ergebnisse verfügbar
<b>ICTRP</b>			
(18)	ACTRN12611001206910	A Phase 1b Randomized, Open Label, Active-Controlled Study to Assess the Safety, Viral Kinetics and Anti-HBV Activity of GS-7340 in Treatment-Naive Adults with Chronic Hepatitis B (CHB) Infection. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 19.01.2017]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12611001206910">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12611001206910</a>	A6 Studiendauer zu kurz
(19)	ACTRN12616000129482	Adoptive Immunotherapy for Liver Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 19.01.2017]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616000129482">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616000129482</a>	A5 Falsches Studiendesign
(20)	ACTRN12616000898459	A Phase 2, Randomized, Open Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tenofovir Alafenamide (TAF) versus Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF)-containing Regimens in Subjects with Chronic Hepatitis B (HBV) Infection and Stage 2 or Greater Chronic Kidney Disease Who Have Received a Liver Transplant. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 19.01.2017]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616000898459">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616000898459</a>	A1 Falsche Population
(21)	ACTRN12616001260415	A study to evaluate safety and tolerability of GS -5801 in healthy subjects. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 19.01.2017]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616001260415">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616001260415</a>	A1 Falsche Population
(22)	ACTRN12616001375448	A study to evaluate safety and tolerability of GS -5801 in virologically suppressed patients with chronic hepatitis B. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 19.01.2017]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616001375448">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616001375448</a>	A2 Falsche Intervention
(23)	ACTRN12616001646437	Study in Healthy Volunteers to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and the Effect of Food on GS 9688. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 19.01.2017]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616001646437">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616001646437</a>	A1 Falsche Population
(24)	CTRI/2014/01/004317	Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tenofovir Alafenamide (TAF) 25 mg QD versus Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) 300 mg QD for the Treatment of HBeAg-Negative, Chronic Hepatitis B. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 19.01.2017]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2014/01/004317">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2014/01/004317</a>	A1 Falsche Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(25)	CTRI/2014/01/004329	Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tenofovir Alafenamide (TAF) 25 mg QD versus Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) 300 mg QD for the Treatment of HBeAg-Positive, Chronic Hepatitis B. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 19.01.2017]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2014/01/004329">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2014/01/004329</a>	A1 Falsche Population
(26)	EUCTR2016-000785-37-Outside-EU/EEA	A study to understand the safety and effectiveness of a new drug called TAF for the treatment of long term hepatitis B infection in adolescents. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 19.01.2017]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000785-37-Outside-EU/EEA">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000785-37-Outside-EU/EEA</a>	A7 Keine Ergebnisse
(27)	ISRCTN05628482	Dried blood spot testing in UK prisons. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 19.01.2017]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN05628482">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN05628482</a>	A2 Falsche Intervention
(28)	JPRN-UMIN000025378	Efficacy of a disease management program focused on acquisition of self-management skills in patients with chronic hepatitis B and C in China. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 19.01.2017]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025378">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025378</a>	A2 Falsche Intervention
(29)	NCT01671787	A Phase 1b Study Assessing GS-7340 in Treatment-Naive Adults With Chronic Hepatitis B. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 19.01.2017]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01671787">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01671787</a>	A6 Studiendauer zu kurz
(30)	NCT01940341	Tenofovir Alafenamide Versus Tenofovir Disoproxil Fumarate for Treatment of Hepatitis B e Antigen-Negative Hepatitis B. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 19.01.2017]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01940341">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01940341</a>	A1 Falsche Population
(31)	NCT01940471	Tenofovir Alafenamide Versus Tenofovir Disoproxil Fumarate for Treatment of Hepatitis B e Antigen-Positive Hepatitis B. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 19.01.2017]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01940471">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01940471</a>	A1 Falsche Population
(32)	NCT02071082	Efficacy and Safety of E/C/F/TAF (Genvoya®) in HIV-1/Hepatitis B Co-infected Adults. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 19.01.2017]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02071082">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02071082</a>	A2 Falsche Intervention
(33)	NCT02296853	Pharmacokinetics of Tenofovir Alafenamide in Adults With Normal Hepatic Function and Severe Hepatic Impairment. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 19.01.2017]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02296853">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02296853</a>	A6 Studiendauer zu kurz
(34)	NCT02556333	Safety and Efficacy of Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide as Part of Salvage Antiretroviral Regimens in Patients With Uncontrolled Viremia and Drug-Resistant HIV Infection. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 19.01.2017]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02556333">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02556333</a>	A7 Keine Ergebnisse

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(35)	NCT02862548	Efficacy and Safety of Tenofovir Alafenamide (TAF) Versus Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF)-Containing Regimens in Participants With Chronic Hepatitis B Virus (HBV) Infection and Stage 2 or Greater Chronic Kidney Disease Who Have Received a Liver Transplant. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 19.01.2017]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02862548">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02862548</a>	A1 Falsche Population
(36)	NCT02979613	Efficacy and Safety of Switching From TDF to TAF in Adults With Chronic Hepatitis B Who Are Virologically Suppressed. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 19.01.2017]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02979613">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02979613</a>	A1 Falsche Population
(37)	NTR3974	Immunomodulatory effects of Inulin-type fructans in a hepatitis B vaccination study. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 19.01.2017]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR3974">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR3974</a>	A2 Falsche Intervention
PharmNet.Bund			
(38)	2013-000626-63	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tenofovir Alafenamide (TAF) 25 mg QD versus Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) 300 mg QD for the Treatment of HBeAg-Negative, Chronic Hepatitis B.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 19.01.2017]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	A1 Falsche Population
(39)	2013-000636-10	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tenofovir Alafenamide (TAF) 25 mg QD versus Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) 300 mg QD for the Treatment of HBeAg Positive, Chronic Hepatitis B. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 19.01.2017]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	A1 Falsche Population

**Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.



**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-127 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

*Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-127 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Tabelle 4-127 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GS-US-320-108

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit einer Behandlung mit TAF im Vergleich zu TDF bei nicht-vorbehandelten und vorbehandelten Erwachsenen mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Phase-III-Studie, doppelblind, randomisiert, aktiv-kontrolliert, parallel, multizentrisch; Zuteilungsverhältnis 2:1
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><u>Protokoll Amendment 2 (4. Dezember 2013):</u> Herabsetzen der Einschlusskriterien für die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach Cockcroft-Gault (eGFR<sub>CG</sub>) von <math>\geq 60</math> mL/min auf <math>\geq 50</math> mL/min.</p> <p><u>Protokoll Amendment 2.1 (20. Februar 2015):</u> Länderspezifisches Amendment für China. Zusätzlich 150 chinesische Probanden (TAF vs. TDF: 100 vs. 50). Keine Daten im Interimbericht zu Woche 48.</p>
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <p>[1] Fähig, eine schriftliche Einwilligungserklärung, die vor dem Start des Studienprozedere eingeholt werden musste, zu verstehen und zu unterschreiben.</p> <p>[2] Männer und Frauen mit einem Mindestalter von 18 Jahren. Frauen im gebärfähigen Alter mussten einen negativen Schwangerschaftstest vorweisen oder nicht-stillend und nicht schwanger zum Screening erscheinen (bzw. sterilisiert oder seit &gt;2 Jahre in der Postmenopause).</p> <p>[3] Gesicherte Diagnose einer chronischen HBV-Infektion (HBsAg-positiv &gt;6 Monate).</p> <p>[4] HBeAg-negative chronische Hepatitis-B-Infektion, wie folgt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HBeAg-negativ und anti-HBe-positiv zum Screening</li> <li>• HBV-DNA <math>\geq 2 \times 10^4</math> IU/mL zum Screening</li> <li>• Serum ALT-Spiegel &gt;60 U/L (Männer) oder &gt;38 U/L (Frauen) und <math>\leq 10</math>-facher ULN (Zentrallabor)</li> </ul> <p>[5] Nicht-vorbehandelte Patienten (definiert durch &lt;12 Wochen orale antivirale Therapie</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>mit einem Nukleos(t)id-Analogen, einschließlich TDF oder TAF) oder vorbehandelte Patienten (<math>\geq 12</math> Wochen vorherige Behandlung mit Adenofovir Dipivoxil und/oder Nukleos(t)id-Analoga [Lamivudin, Clevudin, Telbivudin oder Entecavir]) waren für die Studie geeignet. Vorbehandelte Patienten, die eine orale antivirale Therapie erhielten, mussten ihre Behandlung bis zur Randomisierung, wo sie schließlich abgesetzt wurde, fortsetzen.</p> <p>[6] Interferon-basierte (pegylierte oder nicht-pegylierte) Behandlungen mussten mindestens 6 Monate vor der ersten Visite beendet werden.</p> <p>[7] <math>eGFR_{CG} \geq 50</math> mL/min, basierend auf Serumkreatinin und Körpergewicht zum Screening, wie folgt:</p> $\frac{(140 - \text{Alter in Jahren}) \cdot (\text{Gewicht in Kilo})}{72 \cdot (\text{Serum Kreatinin in mg/dL})}$ <p>(Hinweis: Geschätzte Rate wurde bei den Frauen mit 0,85 multipliziert.)</p> <p>[8] Normales Elektrokardiogramm (EKG) (oder, wenn abnormal, durch den Prüfarzt als nicht klinisch relevant bestätigt)</p> <p>[9] Bereit und in der Lage, alle Anforderungen der Studie zu erfüllen.</p> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <p>[1] Schwangere oder stillende Frauen oder Kinderwunsch während der Studie.</p> <p>[2] Männer und Frauen im gebärfähigen Alter, die eine effektive, durch das Studienprotokoll spezifizierte, Kontrazeptionsmethode nicht benutzen wollen</p> <p>[3] Koinfektionen mit HCV, HIV oder HDV</p> <p>[4] Patienten mit nachgewiesenem HCC</p> <p>[5] Jede histologisch nachgewiesene, klinische Leberdekomensation (z.B. Aszites, Enzephalopathie oder varizeale Blutung)</p> <p>[6] Abnormale hämatologische und biochemische Parameter, wie folgt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hämoglobin <math>&lt; 10</math> g/dL</li> <li>• Absolute Neutrophilenzahl <math>&lt; 750/\text{mm}^3</math></li> <li>• Thrombozytenzahl <math>\leq 50.000/\text{mm}^3</math></li> <li>• Gesamtbilirubin <math>&gt; 2,5</math>-facher ULN</li> <li>• Lebertransaminasen (Aspartataminotransferase (AST) und Alaninaminotransferase (ALT) <math>&gt; 10</math>-facher ULN</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Albumin &lt;3,0 mg/dL</li> <li>• Der Patient musste eine adäquate Blutgerinnung aufweisen, definiert durch International Normalized Ratio ≤1,5-facher ULN</li> </ul> <p>[7] Organ- oder Knochenmarktransplantation.</p> <p>[8] Erhebliche Nieren-, Herz-Kreislauf-, Lungen- oder neurologischen Erkrankungen nach Ermessen des Prüfarztes.</p> <p>[9] Erhebliche Knochenerkrankungen (z.B. Knochenerweichung, chronische Osteomyelitis, Osteogenesis Imperfecta, Osteochondrose) oder mehrere Knochenfrakturen.</p> <p>[10] Vorgeschichte einer Malignität innerhalb der letzten fünf Jahre (vor dem Screening) abgesehen von einem kutanen Kaposi-Sarkom, Basalzellkarzinom oder resezierten, nicht-invasiven kutanen Plattenepithelkarzinom. Patienten mit einer malignen Erkrankung wurden nicht eingeschlossen.</p> <p>[11] In Therapie mit Immunmodulatoren (z.B. Kortikosteroiden), investigativen Wirkstoffen, nephrotoxischen Stoffen oder Stoffen, die renale Ausscheidungen modifizieren.</p> <p>[12] Bekannte Überempfindlichkeit auf Studienmedikamente, Metaboliten oder Rezepturbestandteile.</p> <p>[13] Patienten mit vorherigem Alkohol- oder Drogenmissbrauch wurden durch Ermessen des Prüfarztes beurteilt, um einen potenziellen Einfluss auszuschließen.</p> <p>[14] Jeglicher klinische Zustand oder vorherige Therapie, die nach Ermessen des Prüfarztes den Patienten ungeeignet für die Studie macht oder nicht in der Lage, die Anforderungen zu erfüllen.</p> <p>[15] Patienten mit einer verbotenen Komedikation (gemäß Protokoll), Medikation oder Sonstigem mit einer mindestens 30 Tage langen Washout-Phase.</p>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie in 105 Studienzentren in folgenden Ländern (Anzahl der Zentren): Australien (5), Frankreich (2), Großbritannien (3), Hong Kong (4), Indien (10), Italien (4), Japan (11), Kanada (11), Neuseeland (1), Polen (4), Rumänien (5), Russland (10), Spanien (1), Südkorea (10), Taiwan (5), Türkei (5) und Vereinigte Staaten (14).
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen	TAF-Gruppe: TAF 25 mg einmal täglich zur oralen

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	jeder Gruppe und zur Administration etc.	Einnahme + Placebo  TDF-Gruppe: TDF 300 mg einmal täglich zur oralen Einnahme + Placebo
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<b>Primäre Zielkriterien:</b> Bewertung der Wirksamkeit von TAF im Vergleich zu TDF anhand des Erreichens einer Plasma-HBV-DNA von <29 IU/mL zu Woche 48  <b>Sekundäre Zielkriterien:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung der Wirksamkeit von TAF im Vergleich zu TDF anhand des Erreichens einer Plasma HBV-DNA von &lt;29 IU/mL zu Woche 96</li> <li>• Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung)</li> <li>• Serologisches Ansprechen (HBsAg-Verlust und Serokonversion)</li> <li>• Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit der beiden Studienbehandlungen nach Woche 48</li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Protokoll Amendment 2 (4. Dezember 2013) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Update der statistischen Methodik für wichtige sekundäre Endpunkte um konsistent zum Phase-3-Programm für HIV zu sein</li> </ul> Protokoll Amendment 3 (5. Februar 2016) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Verlängerung der doppelblinden Phase von 96 auf 144 Wochen</li> <li>- Hinzufügen von Visiten innerhalb der zusätzlichen 5 Jahre offener Behandlung</li> <li>- Hinzufügen von Erhebungszeitpunkten für den DXA Scan</li> </ul>
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Gesamtstichprobe von 130 TDF-Patienten und 290 TAF-Patienten war geplant zu einer Power von 90% zu führen, die Nichtunterlegenheitsgrenze von 10% bei einem Signifikanzniveau von 0,025 (einseitig), auszuschließen.  Die Gesamtstichprobe basiert auf der Annahme, dass die erwartete Differenz der Anteile Patienten mit HBV-DNA <29 IU/mL zwischen den Armen bei 0 und der Anteil Patienten mit HBV-DNA <29 IU/mL im TDF-Arm bei 91% liegt.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Ähnliche Ansprechraten wurden bereits in der entscheidenden Phase-III-Studie von Viread beobachtet, in der Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion behandelt wurden (Studie GS-US-174-0102).
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Ein externes multidisziplinäres Datenkontrollkomitee (DMC: Data Monitoring Committee) hat den Studienverlauf überprüft, die Zwischenbewertung der Sicherheit durchgeführt und Gilead Empfehlungen ausgesprochen über die Art, die Häufigkeit und die Schwere von unerwünschten Ereignissen, die mit der Studienbehandlung assoziiert sind, über einen vorzeitigen Studienabbruch im Interesse der Patienten sowie darüber, ob die Studie wie geplant oder mit Änderungen fortgeführt werden sollte.
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Interaktives Voice/Web Response System (IVRS/IWRS) basierend auf einer dynamischen Allokationsmethode
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte in einem Zuteilungsverhältnis von 2:1 und wurde stratifiziert nach: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Plasma HBV-DNA (&lt;math&gt;10^7&lt;/math&gt; IU/mL, <math>10^7&lt;/math&gt;-<math>10^8&lt;/math&gt; IU/mL, <math>\geq 10^8&lt;/math&gt; IU/mL)</math></math></math></li> <li>• Orale antivirale Therapiestatus (nicht-vorbehandelt vs. vorbehandelt)</li> </ul> beim Screening
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zuteilung einer individuellen Patientennummer nach der Einwilligungserklärung. Anschließend Zuteilung per IVRS/IWRS.
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	IVRS/IWRS durch Bracket (USA)
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja b) Ja c) Ja
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	<b>Double-dummy-Design:</b> Keine beabsichtigte Ähnlichkeit der Interventionen. Um die Verblindung zu

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		gewährleisten, wurde in jeder Gruppe eine aktive (TAF oder TDF) und eine Placebo-Tablette gegeben
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><b>Populationen</b></p> <p><u>Randomisiertes Analyse-Set</u> Alle Patienten, die in die doppelblinde Phase der Studie randomisiert wurden.</p> <p><u>FAS-Set</u> Alle Patienten, die in die Studie randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben (primäres Analyse-Set für Wirksamkeits-Analysen)</p> <p><u>Safety-Analyse-Set:</u> Alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben (primäres Analyse-Set für Sicherheits-Analysen); Zuweisung der Patienten in die Behandlungsgruppe entsprechend der tatsächlich erhaltenen Medikation</p> <p><u>Per Protokoll-Set:</u> Alle Patienten, die in die Studie randomisiert wurden, mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten und keine schweren Protokollverletzungen bis begangen haben (sekundäres Analyse-Set für die Wirksamkeits-Analyse)</p> <p><u>Serologisch auswertbares FAS-Set:</u> Alle Patienten, die in die doppelblinde Phase der Studie randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben und HBsAg-positiv, anti-HBs-negativ oder fehlende Werte zu Baseline hatten; Zuweisung der Patienten in die Behandlungsgruppe entsprechend der randomisierten Behandlungsgruppe</p> <p><u>Hüft-DXA-Analyse-Set</u> Alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten und keinen fehlenden Hüft-Knochendichte-Wert zu Baseline haben</p> <p><u>Wirbelsäule-DXA-Analyse-Set</u> Alle Patienten die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten und keinen fehlenden Wirbelsäule-Knochendichte-Wert zu Baseline haben</p> <p><b>Wirksamkeitsanalyse</b> Primäre Analyse basierend auf dem FAS-Set, sekundäre Analyse basierend auf dem</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Per Protokoll-Set</p> <p><u>Primärer Endpunkt:</u>            Anteil der Patienten mit Plasma HBV-DNA von &lt;29 IU/mL zu Woche 48, definiert durch Missing=Failure-Algorithmus            Analysefenster zu Woche 48: Tag 322 bis einschließlich Tag 363</p> <p>Die Nichtunterlegenheit wurde anhand eines konventionellen 95%-KI-Ansatzes (2-seitig), mit einer Nichtunterlegenheit zur 10%-Grenze getestet.</p> <p>Die durch Stratifizierung-gewichtete Differenz und das 95%-KI basiert auf einem MH-Anteil, adjustiert durch Stratifizierung nach HBV-DNA zu Baseline und oral antiviralen Therapiestatus.</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patienten mit Plasma HBV-DNA von &lt;29 IU/mL zu Woche 96</li> <li>• Veränderung HBV-DNA durch Observed-Auswertung (z. B.: ohne fehlende Werte)</li> <li>• ALT-Normalisierung, definiert durch Missing=Failure-Algorithmus</li> <li>• HBsAg Verlust durch Observed-Auswertung (z. B.: ohne fehlende Werte)</li> <li>• Fibrose Analyse</li> </ul> <p><b>Sicherheitsanalyse:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Ereignisse</li> <li>• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4</li> <li>• Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse</li> <li>• Nierenerkrankungen</li> <li>• Veränderung der Knochendichte/Frakturen</li> </ul>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><b>Subgruppenanalysen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter (&lt;50, ≥50 Jahre)</li> <li>• Geschlecht (männlich, weiblich)</li> <li>• Rasse (asiatisch, nicht-asiatisch)</li> <li>• HBV-DNA zu Baseline (&lt;10<sup>7</sup> IU/mL, ≥10<sup>7</sup> IU/mL)</li> <li>• Oral antiviraler Therapiestatus</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		(vorbehandelt, nicht-vorbehandelt) <ul style="list-style-type: none"> <li>Region (Ostasien, Europa, Nordamerika, Andere)</li> <li>Adhärenz (&lt;95%, ≥95%)</li> <li>HBV-Genotyp (A/D, B/C, Andere)</li> <li>ALT zu Baseline (Zentrallabor) (≤ULN, &gt;ULN)</li> <li>FibroTest Score zu Baseline (&lt;0,75, ≥0,75)</li> </ul>
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die <ol style="list-style-type: none"> <li>randomisiert wurden,</li> <li>tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,</li> <li>in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</li> </ol>	a) TAF 25 mg: N=285, TDF 300 mg: N=141 b) TAF 25 mg: N=285, TDF 300 mg: N=140 c) TAF 25 mg: N=285, TDF 300 mg: N=140
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Screening erster Patient: 12. September 2013 Letzte Beobachtung für den aktuellen Studienbericht: 14. Oktober 2016
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie laufend
<b>a: nach CONSORT 2010.</b> ALT=Alaninaminotransferase, anti-HBs=Antikörper gegen HBsAg, AST=Aspartataminotransferase, DNA=Desoxyribonukleinsäure, DXA=Dual-Röntgen-Absorptiometrie, eGFR <sub>CG</sub> =Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach Cockcroft-Gault, FAS=Full-Analysis-Set, HBV=Hepatitis-B-Virus, HBeAg=Hepatitis-B-e-Antigen, HBsAg=Hepatitis-B-Oberflächen (surface)-Antigen, HCC=Hepatozelluläres Karzinom, HCV=Hepatitis-C-Virus, HDV=Hepatitis-D-Virus, HIV=Humanes Immundefizienzvirus, IU=, IVRS/IWRS=Interaktives Voice/Web Response System, KI=Konfidenzintervall, MH=Mantel-Haenszel, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, ULN=Obergrenze des Normbereichs		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

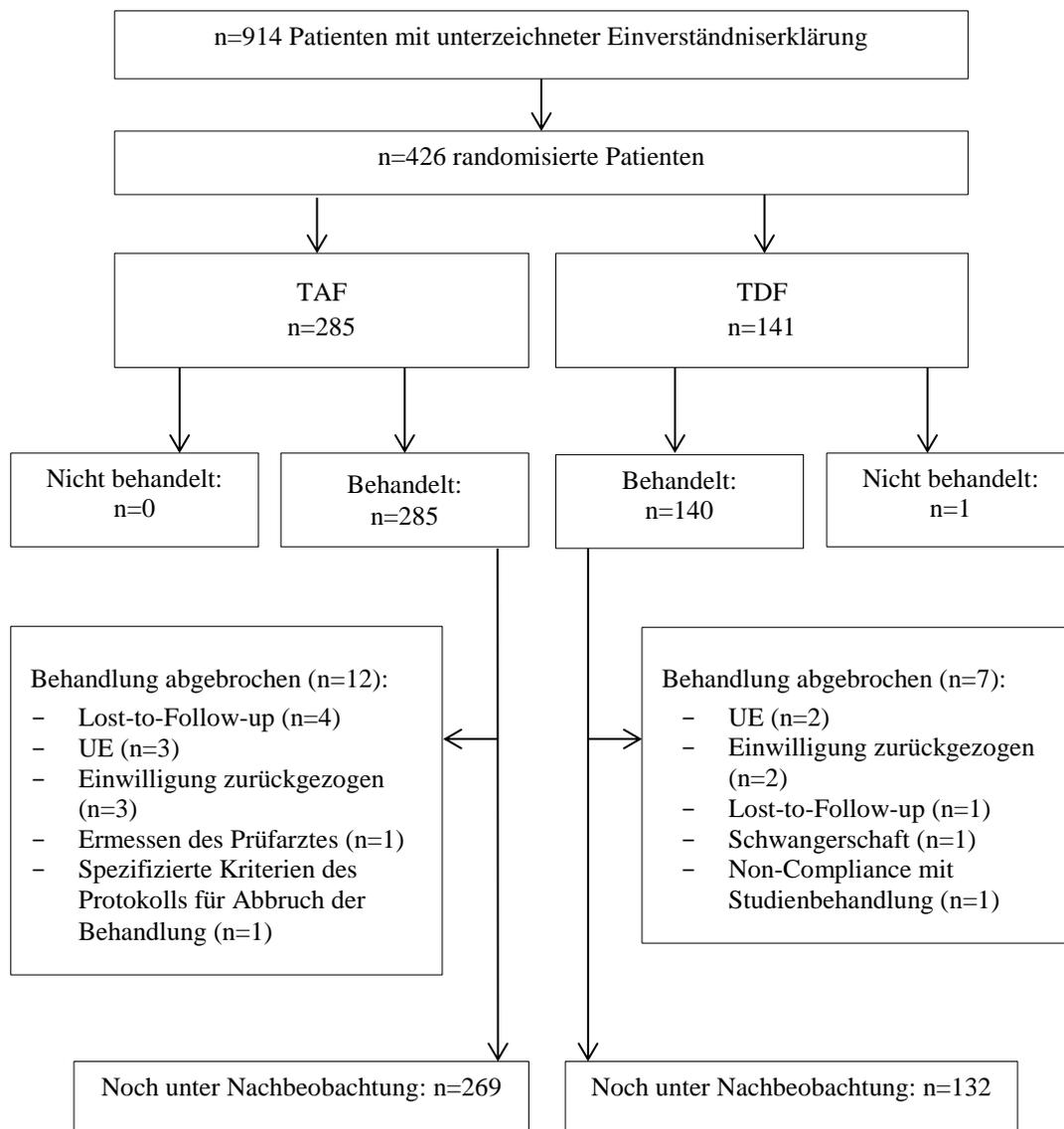


Abbildung 8: Flow-Chart der Studie GS-US-320-0108

Tabelle 4-128 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GS-US-320-0110

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit einer Behandlung mit TAF im Vergleich zu TDF bei nicht-vorbehandelten und vorbehandelten Erwachsenen mit HBeAg-positiver chronischer HBV-Infektion
<b>Methoden</b>		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Phase-III-Studie, doppelblind, randomisiert, aktiv-kontrolliert, parallel, multizentrisch; Zuteilungsverhältnis 2:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><u>Protocol Amendment 1 (12. Juli 2013):</u> Erweiterung der Doppelblindphase von 48 auf 96 Wochen basierend auf US Food and Drug Administration (FDA) und zusätzliche Auswertung der sekundären Endpunkte. Das Ansprechkriterium des primären Wirksamkeitsendpunkts (Anteil an Patienten mit HBV-DNA-Wert unter Therapie zu Woche 48 unter Nachweisgrenze) wurde basierend auf einem FDA-Feedback von 69 IU/mL auf 29 IU/mL geändert.</p> <p><u>Protocol Amendment 2 (4. Dezember 2013):</u> Herabsetzen der Einschlusskriterien für die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach Cockcroft-Gault (eGFR<sub>CG</sub>) von <math>\geq 60</math> mL/min auf <math>\geq 50</math> mL/min.</p> <p><u>Protocol Amendment 2.1 (20. Februar 2015):</u> Länderspezifisches Amendment für China. Zusätzlich 150 chinesische Probanden (TAF vs. TDF: 100 vs. 50). Keine Daten im Interimbericht zu Woche 48.</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <p>[1] Fähig, eine schriftliche Einwilligungserklärung, die vor dem Start des Studienprozedere eingeholt werden musste, zu verstehen und zu unterschreiben.</p> <p>[2] Männer und Frauen mit einem Mindestalter von 18 Jahren. Frauen im gebärfähigen Alter mussten einen negativen Schwangerschaftstest vorweisen oder nicht-stillend und nicht schwanger zum Screening erscheinen (bzw. sterilisiert oder seit &gt;2 Jahre in der Postmenopause).</p> <p>[3] Gesicherte Diagnose einer chronischen</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>HBV-Infektion (HBsAg-positiv &gt;6 Monate)</p> <p>[4] HBeAg-positive chronische Hepatitis-B-Infektion, wie folgt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HBeAg-positiv zum Screening</li> <li>• HBV-DNA <math>\geq 2 \times 10^4</math> IU/mL zum Screening</li> <li>• Serum ALT-Spiegel &gt;60 U/L (Männer) oder &gt;38 U/L (Frauen) und <math>\leq 10</math>-facher ULN (Zentrallabor)</li> </ul> <p>[5] Nicht-vorbehandelte Patienten (definiert durch &lt;12 Wochen orale antivirale Therapie mit einem Nukleos(t)id-Analoga, einschließlich TDF oder TAF) oder vorbehandelte Patienten (<math>\geq 12</math> Wochen vorherige Behandlung mit Adenofovir Dipivoxil und/oder Nukleos(t)id-Analoga [Lamivudin, Clevudin, Telbivudin oder Entecavir]) waren für die Studie geeignet. Vorbehandelte Patienten, die eine oral antivirale Therapie erhielten, mussten ihre Behandlung bis zur Randomisierung, wo sie schließlich abgesetzt wurde, fortsetzen.</p> <p>[6] Interferon-basierte (pegylierte oder nicht-pegylierte) Behandlungen mussten mindestens 6 Monate vor der ersten Visite beendet werden.</p> <p>[7] <math>eGFR_{CG} \geq 50</math> mL/min, basierend auf Serumkreatinin und Körpergewicht zum Screening, wie folgt:</p> $\frac{(140 - \text{Alter in Jahren}) \cdot (\text{Gewicht in Kilo})}{72 \cdot (\text{Serum Kreatinin in mg/dL})}$ <p>(Hinweis: Geschätzte Rate wurde bei den Frauen mit 0,85 multipliziert.)</p> <p>[8] Normales Elektrokardiogramm (EKG) (oder, wenn abnormal, durch den Prüfarzt als nicht klinisch relevant bestätigt)</p> <p>[9] Bereit und in der Lage, alle Anforderungen der Studie zu erfüllen.</p> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <p>[1] Schwangere oder stillende Frauen oder Kinderwunsch während der Studie.</p> <p>[2] Männer und Frauen im gebärfähigen Alter, die eine effektive, durch das Studienprotokoll spezifizierte, Kontrazeptionsmethode nicht benutzen wollen</p> <p>[3] Koinfektionen mit HCV, HIV oder HDV.</p> <p>[4] Patienten mit nachgewiesenem HCC.</p> <p>[5] Jede histologisch, nachgewiesene, klinische Leberdekomensation (z.B. Aszites,</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Enzephalopathie oder vasizeale Blutung).</p> <p>[6] Abnormale hämatologische und biochemische Parameter, wie folgt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hämoglobin &lt;10 g/dL</li> <li>• Absolute Neutrophilenzahl &lt;750/mm<sup>3</sup></li> <li>• Thrombozytenzahl ≤50.000/mm<sup>3</sup></li> <li>• Gesamtbilirubin &gt;2,5-facher ULN</li> <li>• Lebertransaminasen (Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT) &gt;10-facher ULN</li> <li>• Albumin &lt;3,0 mg/dL</li> <li>• Der Patient musste eine adäquate Blutgerinnung aufweisen, definiert durch International Normalized Ratio ≤1,5-facher ULN</li> </ul> <p>[7] Organ- oder Knochenmarktransplantation.</p> <p>[8] Erhebliche Nieren-, Herz-Kreislauf-, Lungen- oder neurologischen Erkrankungen nach Ermessen des Prüfarztes.</p> <p>[9] Erhebliche Knochenerkrankungen (z.B. Knochenerweichung, chronische Osteomyelitis, Osteogenesis Imperfecta, Osteochondrose) oder mehrere Knochenfrakturen.</p> <p>[10] Vorgeschichte einer Malignität innerhalb der letzten fünf Jahre (vor dem Screening) abgesehen von einem kutanen Kaposi-Sarkom, Basalzellkarzinom oder resezierten, nicht-invasiven kutanen Plattenepithelkarzinom. Patienten mit einer malignen Erkrankung wurden nicht eingeschlossen.</p> <p>[11] In Therapie mit Immunmodulatoren (z.B. Kortikosteroiden), investigativen Wirkstoffen, nephrotoxischen Stoffen oder Stoffen, die renale Ausscheidungen modifizieren.</p> <p>[12] Bekannte Überempfindlichkeit auf Studienmedikamente, Metaboliten oder Rezepturbestandteile.</p> <p>[13] Patienten mit vorherigem Alkohol- oder Drogenmissbrauch wurden durch Ermessen des Prüfarztes beurteilt, um einen potenziellen Einfluss auszuschließen.</p> <p>[14] Jeglicher klinische Zustand oder vorherige Therapie, die nach Ermessen des Prüfarztes, den Patienten ungeeignet für die Studie macht oder nicht in der Lage die Anforderungen zu erfüllen.</p> <p>[15] Patienten mit einer verbotenen Komedikation (gemäß Protokoll), Medikation oder Sonstigem mit einer mindestens 30 Tage</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		langenWashout-Phase.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie in 161 Studienzentren in folgenden Ländern (Anzahl der Zentren): Australien (11), Bulgarien (4), Frankreich (4), Großbritannien (4), Hong Kong (5), Indien (18), Italien (7), Japan (16), Kanada (12), Neuseeland (2), Polen (5), Rumänien (6), Russland (12), Singapur (3), Spanien (2), Südkorea (22), Taiwan (8), Türkei (5) und Vereinigte Staaten (15).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	TAF-Gruppe: TAF 25 mg einmal täglich zur oralen Einnahme + Placebo  TDF-Gruppe: TDF 300 mg einmal täglich zur oralen Einnahme + Placebo
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<b>Primäre Zielkriterien:</b> Bewertung der Wirksamkeit von TAF im Vergleich zu TDF anhand des Erreichens einer Plasma-HBV-DNA von <29 IU/mL zu Woche 48  <b>Sekundäre Zielkriterien:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung der Wirksamkeit von TAF im Vergleich zu TDF anhand des Erreichens einer Plasma HBV-DNA von &lt;29 IU/mL zu Woche 96</li> <li>• Biochemisches Ansprechen (ALT-Normalisierung)</li> <li>• Serologisches Ansprechen (HBsAg-Verlust und Serokonversion, HBeAg-Verlust und Serokonversion)</li> <li>• Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit der beiden Studienbehandlungen nach Woche 48</li> </ul>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Protokoll Amendment 2 (4. Dezember 2013) – Update der statistischen Methodik für wichtige sekundäre Endpunkte um konsistent zum Phase-3-Programm für HIV zu sein
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Gesamtstichprobe von 288 TDF-Patienten und 576 TAF-Patienten war geplant zu einer Power von 84% zu führen, die Nichtunterlegenheitsgrenze von 10% bei einem Signifikanzniveau von 0,025 (einseitig), auszuschließen.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Gesamtstichprobe basiert auf der Annahme, dass die erwartete Differenz der Anteile Patienten mit HBV-DNA <29 IU/mL zwischen den Armen bei 0 und der Anteil Patienten mit HBV-DNA <29 IU/mL im TDF-Arm bei 69% liegt. Ähnliche Ansprechraten wurden bereits in der entscheidenden Phase-III-Studie von Viread beobachtet, in der Patienten mit HBeAg-negativer chronischer HBV-Infektion behandelt wurden (Studie GS-US-174-0103).
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Ein externes multidisziplinäres Datenkontrollkomitee (DMC: Data Monitoring Committee) hat den Studienverlauf überprüft, hat die Zwischenbewertung der Sicherheit durchgeführt und hat Gilead Empfehlungen ausgesprochen über die Art, die Häufigkeit und die Schwere von unerwünschten Ereignissen, die mit der Studienbehandlung assoziiert sind, über einen vorzeitigen Studienabbruch im Interesse der Patienten sowie darüber, ob die Studie wie geplant oder mit Änderungen fortgeführt werden sollte.
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Interaktives Voice/Web Response System (IVRS/IWRS) basierend auf einer dynamischen Allokationsmethode
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte in einem Zuteilungsverhältnis von 2:1 und wurde stratifiziert nach: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Plasma HBV-DNA (&lt;10<sup>8</sup> IU/mL, ≥10<sup>8</sup> IU/mL)</li> <li>• Orale antivirale Therapiestatus (nicht-vorbehandelt vs. vorbehandelt)</li> </ul> beim Screening
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zuteilung einer individuellen Patientennummer nach der Einwilligungserklärung. Anschließend Zuteilung per IVRS/IWRS.
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	IVRS/IWRS durch Bracket (USA)
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die	a) Ja b) Ja

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Zielgrößen beurteilen, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	c) Ja
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	<b>Double-dummy-Design:</b> Keine beabsichtigte Ähnlichkeit der Interventionen. Um die Verblindung zu gewährleisten wurde in jeder Gruppe eine aktive (TAF oder TDF) und eine Placebo-Tablette gegeben
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<b>Populationen</b> <u>Randomisiertes Analyse-Set</u> Alle Patienten, die in die doppelblinde Phase der Studie randomisiert wurden. <u>FAS-Set</u> Alle Patienten, die in die Studie randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben (primäres Analyse-Set für Wirksamkeits-Analysen) <u>Safety-Analyse-Set:</u> Alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben (primäres Analyse-Set für Sicherheits-Analysen); Zuweisung der Patienten in die Behandlungsgruppe entsprechend der tatsächlich erhaltenen Medikation <u>Per Protokoll-Set:</u> Alle Patienten, die in die Studie randomisiert wurden, mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten und keine schweren Protokollverletzungen bis Woche 48 begangen haben (sekundäres Analyse-Set für die Wirksamkeits-Analyse) <u>Serologisch auswertbares FAS-Set:</u> Alle Patienten, die in die doppelblinde Phase der Studie randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben und HBsAg-positiv, anti-HBs-negativ oder fehlende Werte zu Baseline hatten; Zuweisung der Patienten in die Behandlungsgruppe entsprechend der randomisierten Behandlungsgruppe <u>Hüft-DXA-Analyse-Set</u> Alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten und keinen fehlenden Hüft-Knochendichte-Wert zu Baseline haben <u>Wirbelsäule-DXA-Analyse-Set</u> Alle Patienten die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienbehandlung

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>erhalten und keinen fehlenden Wirbelsäule-Knochendichte-Wert zu Baseline haben</p> <p><b>Wirksamkeitsanalyse</b></p> <p>Primäre Analyse basierend auf dem FAS-Set, sekundäre Analyse basierend auf dem Per Protokoll-Set</p> <p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <p>Anteil der Patienten mit Plasma HBV-DNA von &lt;29 IU/mL zu Woche 48, definiert durch Missing=Failure-Algorithmus</p> <p>Analysefenster zu Woche 48: Tag 322 bis einschließlich Tag 363</p> <p>Die Nichtunterlegenheit wurde anhand eines konventionellen 95%-KI-Ansatzes (2-seitig), mit einer Nichtunterlegenheit zur 10%-Grenze getestet.</p> <p>Die durch Stratifizierung-gewichtete Differenz und das 95%-KI basiert auf einem MH-Anteil, adjustiert durch Stratifizierung nach HBV-DNA zu Baseline und oral antiviralen Therapiestatus.</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patienten mit Plasma HBV-DNA von &lt;29 IU/mL zu Woche 48, definiert durch Missing=Excluded-Algorithmus</li> <li>• Veränderung HBV-DNA-Spiegel durch Observed-Auswertung (z. B.: ohne fehlende Werte)</li> <li>• ALT-Normalisierung, definiert durch Missing=Failure-Algorithmus</li> <li>• HBsAg-Verlust durch Observed-Auswertung (z. B.: ohne fehlende Werte)</li> <li>• Fibrose Analyse</li> </ul> <p><b>Sicherheitsanalyse:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Ereignisse</li> <li>• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4</li> <li>• Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse</li> <li>• Nierenerkrankungen</li> <li>• Veränderung der Knochendichte/Frakturen</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<b>Subgruppenanalysen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter (&lt;50, ≥50Jahre)</li> <li>• Geschlecht (männlich, weiblich)</li> <li>• Rasse (asiatisch, nicht-asiatisch)</li> <li>• HBV-DNA zu Baseline(&lt;10<sup>8</sup> IU/mL, ≥10<sup>8</sup> IU/mL)</li> <li>• Oral antiviraler Therapiestatus (vorbehandelt, nicht-vorbehandelt)</li> <li>• Region (Ostasien, Europa, Nordamerika, Andere)</li> <li>• Adhärenz (&lt;95%, ≥95%)</li> <li>• HBV-Genotyp (A/D, B/C, Andere)</li> <li>• ALT zu Baseline (Zentrallabor) (≤ULN, &gt;ULN)</li> <li>• FibroTest Score zu Baseline (&lt;0,75, ≥0,75)</li> </ul>
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) TAF 25 mg: N=582, TDF 300 mg: N=293 b) TAF 25 mg: N=581, TDF 300 mg: N=292 c) TAF 25 mg: N=581, TDF 300 mg: N=292
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Screening erster Patient: 25. August 2013 Letzte Beobachtung für den aktuellen Studienbericht: 16. November 2015
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie laufend
<b>a: nach CONSORT 2010.</b> ALT=Alaninaminotransferase, anti-HBs=Antikörper gegen HBsAg, AST=Aspartataminotransferase, DNA=Desoxyribonukleinsäure, DXA=Dual-Röntgen-Absorptiometrie, eGFR <sub>CG</sub> =Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach Cockcroft-Gault, FAS=Full-Analysis-Set, HBV=Hepatitis-B-Virus, HBeAg=Hepatitis-B-e-Antigen, HBsAg=Hepatitis-B-Oberflächen (surface)-Antigen, HCC=Hepatozelluläres Karzinom, HCV=Hepatitis-C-Virus, HDV=Hepatitis-D-Virus, HIV=Humanes Immundefizienzvirus, IU=, IVRS/IWRS=Interaktives Voice/Web Response System, KI=Konfidenzintervall, MH=Mantel-Haenszel, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, ULN=Obergrenze des Normbereichs		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

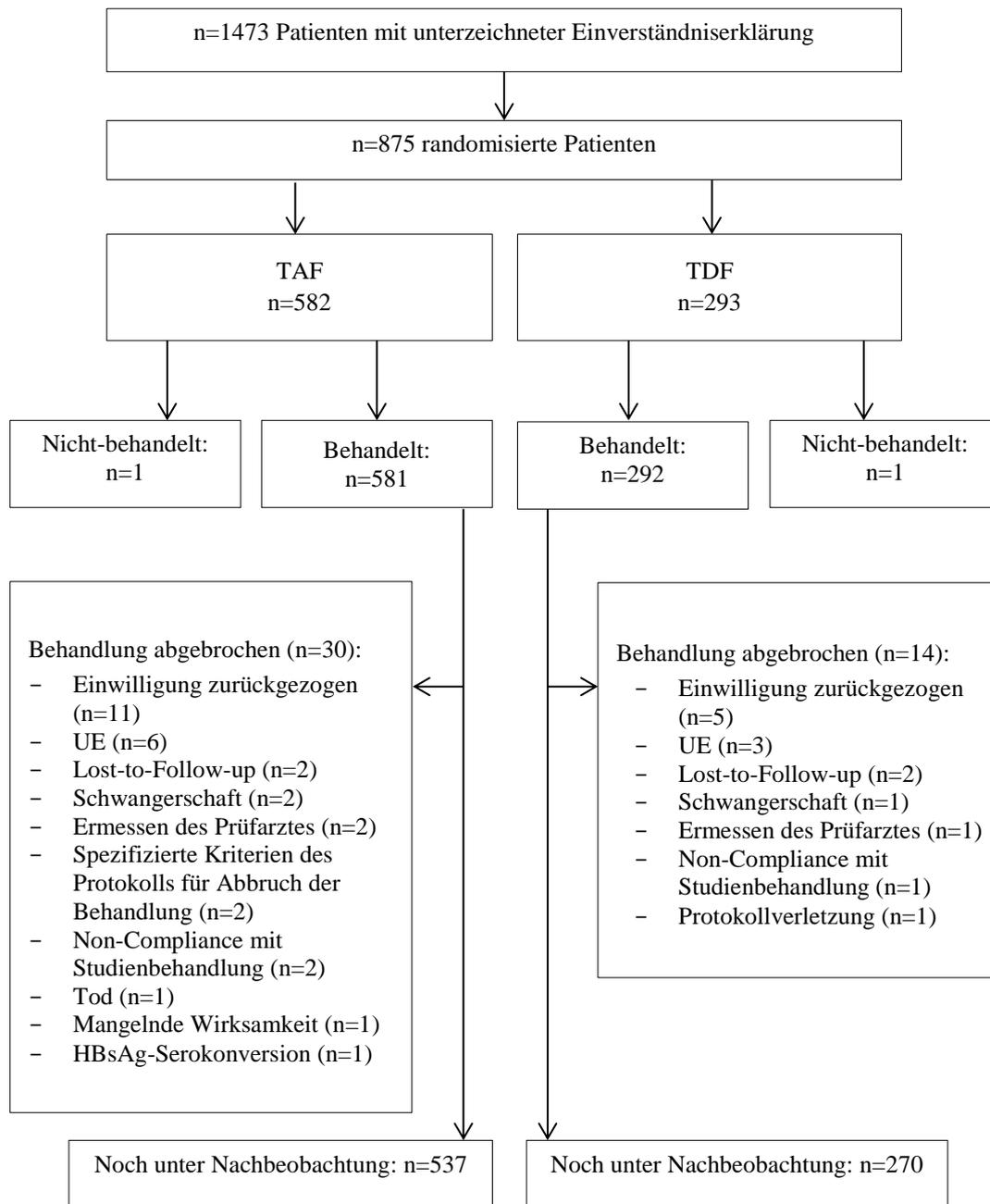


Abbildung 9: Flow-Chart der Studie GS-US-320-0110

**Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

*Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.*

Tabelle 4-129 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GS-US-320-0108

Studie: GS-US-320-0108 \_\_\_\_\_

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tenofovir Alafenamide (TAF) 25 mg QD versus Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) 300 mg QD for the Treatment of HBeAg-Negative, Chronic Hepatitis B	GS-US-320-0108

**A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

- ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
- nein**: → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

\_\_\_\_\_

Es handelt sich um eine randomisierte kontrollierte Studie.

\_\_\_\_\_

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

- ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

- ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

- ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Patienten waren gegenüber der Zuteilung verblindet.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Behandler bzw. Prüferärzte waren gegenüber der Zuteilung verblindet.

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hochBegründung für die Einstufung:

---

---

Aufgrund der obigen Kriterien wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

---

---

**B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt****Endpunkt: Virologisches Ansprechen****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Endpunkterheber waren in der Studie verblindet.

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der obigen Kriterien wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

---

---

**Endpunkt: Biochemisches Ansprechen****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Die Endpunkterheber waren in der Studie verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Aufgrund der obigen Kriterien wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Serologisches Ansprechen****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Die Endpunkterheber waren in der Studie verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Aufgrund der obigen Kriterien wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Die Endpunkterheber waren in der Studie verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Aufgrund der obigen Kriterien wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

---

Tabelle 4-130 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GS-US-320-0110

Studie: GS-US-320-0110 \_\_\_\_\_

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tenofovir Alafenamide (TAF) 25 mg QD versus Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) 300 mg QD for the Treatment of HBeAg Positive, Chronic Hepatitis B	GS-US-320-0110

**A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

- ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
- nein**: → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

\_\_\_\_\_

Es handelt sich um eine randomisierte kontrollierte Studie.

\_\_\_\_\_

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

- ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

- ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

- ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Patienten waren gegenüber der Zuteilung verblindet.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Behandler bzw. Prüfarzte waren gegenüber der Zuteilung verblindet.

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---

Aufgrund der obigen Kriterien wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

---

---

**B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt****Endpunkt: Virologisches Ansprechen****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Endpunkterheber waren in der Studie verblindet.

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der obigen Kriterien wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

---

---

**Endpunkt: Biochemisches Ansprechen****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Die Endpunkterheber waren in der Studie verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Aufgrund der obigen Kriterien wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Serologisches Ansprechen****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Die Endpunkterheber waren in der Studie verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Aufgrund der obigen Kriterien wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Die Endpunkterheber waren in der Studie verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---

Aufgrund der obigen Kriterien wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

**Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)**

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

**A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:****Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

**für randomisierte Studien:****Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

**unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

**unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

**nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

**für randomisierte Studien:****Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

#### behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen

**ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

#### 4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

*Zulässige Gründe sind:*

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*

- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

##### 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
  - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
  - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
  - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
  - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

##### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---



---

## B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

**Endpunkt:** \_\_\_\_\_

### 1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

**ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---



---

### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und

es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung*

*bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---